FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1927 N° 46

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Hugues-François-Henri GOUNELLE

né à Châteauroux (Indre), le 27 Février 1903.

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Strasbourg.

Contribution Expérimentale à l'Histogénèse du Monocyte à partir du Tissu Réticulo-Endothélial

(Travail du Laboratoire de la Clinique Médicale A)

Président : M. MERKLEN, PROFESSEUR.

Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université — Quai du Maire Dietrich, 1
(Foyer Universitaire)
STRASBOURG
R. c. Strasbourg 3677

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1927 N°

46

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Hugues-François-Henri GOUNELLE

né à Châteauroux (Indre), le 27 Février 1903.

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Strasbourg.

Contribution Expérimentale à l'Histogénèse du Monocyte à partir du Tissu Réticulo-Endothélial

(Travail du Laboratoire de la Clinique Médicale A)

Président: M. MERKLEN, PROFESSEUR.

Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université — Quai du Maire Dietrich, 1
(Foyer Universitaire)
STRASBOURG
R. c. Strasbourg 3677

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	WEISS C. ✻ ✪ I.
Assesseur		MERKLEN ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ A.
Physique biologique		WEISS C. ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		AMBARD ✻ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✻ ✪ A.
Médecine légale		CHAVIGNY O. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✻ ✪ I.
		BLUM Léon ✻ ✪ A.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✻ ✪ I.
		STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		N....
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ A
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ A.
Clinique gynécologique et accouchements		N....
Clinique infantile		ROHMER ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✪ A.

Professeurs sans chaire :

MM.	ARON Max ✪ A.	MM. FONTÈS
	BELLOCQ ✪ A.	GÉRY ✪ A.
	BOEZ ✪ A.	SCHWARTZ ✪ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM.	BLUM (Paul) ✻ ✪ I.	MM. REEB ✪ A.
	GELMA ✪ A.	SIMON
	GUNSETT ✻ ✪ A.	TERRACOL ✻
	HANNS ✻ ✪ A.	VAUCHER ✪ A.
	HUMBERT ✪ A.	WEILL ✪ I.
	KELLER ✪ A.	WEISS A.
	LICKTEIG ✪ I.	

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

LE PASTEUR PAUL-EMILE GOUNELLE

Mort pour la France

Il fut mon premier Maître...
Que sa vie me soit un exemple..

Ordre Général du 33e C. A.

« La vie de M. le Pasteur Gounelle, toute de dévouement et d'abrégation est un magnifique exemple dont le corps d'armée conservera l'impérissable souvenir. Le Pasteur Gounelle a apporté aux militaires protestants le réconfort de on ardente foi. Il ne ménageait ni ses forces ni sa peine et trouvait dans son cœur assez de résistance pour venir à bout de la lourde charge qu'il s'était imposée. Ceux qui l'ont vu chaque jour, exercer son Saint-Ministère avec une énergie que la maladie n'a jamais atteinte, n'oublieront pas ce bon serviteur qui emporte dans sa tombe la reconnaissance de l'armée du Rhin et de Pays tout entier. »

A MA MÈRE

en témoignage de mon amour filial.

A MES FRÈRES

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PR. MERKLEN

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec l'expression de ma constante gratitude et de mon respectueux attachement. Sa bienveillance à mon égard, s'est montrée toujours inépuisable. Je conserverai de mes années d'externat et d'internat un souvenir qui ne s'effacera jamais.

A Monsieur le Professeur G. WEISS

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

qu'il veuille bien nous permettre de lui dédier cet opuscule en l'assurant de notre très vive reconnaissance et de notre très profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe BELLOCQ

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg

qui a bien vvulu nous témoigner tant de marques d'intérêt au cours de nos études, nous tenons à adresser notre très vive et très respectaeuse gratitude.

A MES CHEFS DU 20e C. A. ET DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

A TOUS MES ANCIENS DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE ET PLUS SPÉCIALEMENT A CEUX QUI FURENT ÉLÈVES A L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DE STRASBOURG

TABLE DES MATIÈRES.

Avant-Propos 9

Chapitre Ier. — Le Trialisme leucocytaire avec son corollaire indispensable : l'autonomie histogénétique du Monocyte 11

Chapitre II. — L'histogénèse du Monocyte : les diverses thèses en présence 17

Chapitre III. — Notre objectif 22

Chapitre IV. — Quelques remarques sur la technique employée 24

Chapitre V. — Cytologie normale du lapin adulte — Interprétation 28

Chapitre VI. — Nos résultats { Tableaux d'expérience / Protocoles d'autopsie / Interprétations } 35

Première expérience — lapin 44 36
Deuxième » — » 43 40
Troisième » — » 45 53
Quatrième » — » 46 58
Cinquième » — » 40 68
Sixième » — » 39 72
Septième » — » 41 78
Huitième » — » 42 80

Planche 85

Chapitre VII. — Conclusion générale 87

Bibliographie 90

AVANT-PROPOS.

En suivant les articles de mon maître, M. le Professeur MERKLEN et du Dr M. WOLF, nous est venue la pensée de consacrer notre travail inaugural à la question si controversée du monocyte. Sur leurs conseils et comme l'indique le titre de cet opuscule, nous avons voulu apporter avant tout une contribution expérimentale. Sans doute, avant d'interpréter les résultats obtenus, avons-nous dû faire une mise au point sommaire, indispensable de la question. Jamais il n'a été dans nos intentions de faire une étude historique et complète. Celui qui serait tenté de la faire, pourrait très utilement se reporter aux travaux de MM. MERKLEN et WOLF. Il trouverait aussi à la fin de ce travail, les indications bibliographiques nécessaires.

Voici le plan de notre étude.

Chapitre I. — La question du trialisme leucocytaire et de son corollaire indispensable : une histogénèse autonome du monocyte.

Chapitre II. — Un bref aperçu de l'opinion des hématologistes.

Chapitre III. — Nos objectifs avant l'expérimentation.

Chapitre IV. — Quelques remarques sur la technique employée.

Chapitre V. — La cytologie normale du lapin adulte d'après nos constatations.

Chapitre VI. — L'Exposé Général de nos expériences avec les protocoles d'autopsie et les interprétations.

Chapitre VII. — Conclusion Générale.

Nous tenons à adresser nos remerciements à M. le Dr Stolz, préparateur à l'Institut d'Anatomie Pathologique, qui a bien voulu très aimablement nous aider de ses conseils dans l'interprétation des coupes histologiques. Nous désirons également remercier M. Stehli, attaché au Laboratoire de la Clinique Médicale A, qui a mis toujours sa complaisance à notre disposition.

Avant d'aborder notre sujet, nous voulons encore prier tous nos maîtres de la Faculté de recevoir l'expression de notre très respectueuse reconnaissance. Notre pensée reconnaissante se dirige aussi aujourd'hui, vers nos conférenciers d'internat, M. le Professeur agrégé A. G. Weiss, MM. les docteurs Carlier et Joublot, chefs de clinique ; vers M. le Dr M. Wolf, avec qui nous avons toujours été heureux de travailler, enfin vers tous nos amis et camarades qui nous ont prodigué de si nombreuses marques d'amitié.

Chapitre Ier

LE TRIALISME LEUCOCYTAIRE AVEC SON COROLLAIRE INDISPENSABLE : L'AUTONOMIE HISTOGÉNÉTIQUE DU MONOCYTE.

1° Historique.

La question du trialisme leucocytaire, n'était pas encore posée que déja deux thèses, qui ont continué d'ailleurs à avoir d'ardents défenseurs, se trouvaient en présence.

Les Unicistes avec Hayem et Dominici, Ranvier, Renaut et Malassez, voient dans le tissu lymphoïde, l'unique source leucocytaire. Tous les globules blancs dérivent d'une souche unique lymphocytaire. C'est la théorie uniciste dans toute sa rigueur.

L'École d'Ehrlich soutient une doctrine opposée. Se basant sur les recherches faites par son chef avec les couleurs d'aniline, elle divise les leucocytes en deux catégories. Cette dualité porte essentiellement sur les caractères protoplasmiques de la cellule. Il existe des granulocytes dont le protoplasma est chargé de granulations et des agranulocytes dont le protoplasma reste hyalin. Les premières tirent origine du tissu myéloïde ; les seconds du système lymphoïde.

Déjà à cette époque, certaines cellules (les formes de transition d'Ehrlich, les cellules de Türck

et de RIEDER), ne peuvent prendre place exactement dans un de ces systèmes .Les partisans des deux doctrines se les disputent tour à tour.

A ce moment interviennent les recherches de MICHAELIS et WOLFF. Appliquant la méthode de ROMANOWSKY, ils découvrent dans certains mononucléaires, considérés jusque-là comme agranulocytes, des granulations dites azurophiles.

C'était la ruine de la conception dualiste d'EHRLICH et l'éclosion de la thèse trialiste. A côté des polynucléaires granuleux et des lymphocytes hyalins, il fallait bien faire une place aux mononucléaires à granulations azurophiles.

On rattacha à cette nouvelle lignée les cellules qui étaient restées primitivement en marge de toute classification, les formes de transition d'EHRLICH, les cellules de TURCK et de RIEDER déjà citées, le polyblaste de MAXIMOW, le lymphoïdocyte de PAPPENHEIM, la cellule leucocytaire de MALLORY les cellules adventicielles de MARCHAND, etc.

Cette nouvelle série fut appelée la lignée monocytaire.

La théorie trialiste : autonomie du polynucléaire, du lymphocyte et du monocyte, était donc née.

Sur quoi se base cette conception?

2° LE TRIALISME.

1° Le monocyte possède *des caractères morphologiques distincts*. C'est un mononucléaire granuleux, mais dont les granulations ne peuvent être mises en évidence que par des procédés tinctoriaux spéciaux. Le noyau présente lui aussi des signes distinctifs.

(Pour la description de la cellule se reporter au chap. V, **cytologie normale du lapin adulte**).

2° *La clinique* apporte des arguments très concluants.

En 1913 RESCHAD et SCHILLING, décrivent un cas de leucémie à monocytes. Ils introduisaient les premiers cette dénomination en pathologie. D'autres communications suivent.

Plus récemment, signalons les trois observations de leucémie apportées par Pr. MERKLEN et M. WOLF (Presse Médicale, 2 février 1927).

La littérature en contient beaucoup d'autres, mais mentionnées sous des étiquettes différentes. Comme exemple, citons 3 cas de HAYEM et LION en 1900[1] sous le titre : « A propos de 3 cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires » : et tout dernièrement les observations de G. LION et J. PERNET[2].

De nombreuses autres maladies produisent de la monocytose, *toujours indépendante* des variations du polynucléaire oudu lymphocyte.

Ce sont : la fièvre typhoïde, la variole, la varicelle, les oreillons, la coqueluche, la rougeole (cette dernière avec leucopénie), le paludisme, le typhus éxanthématique, les leichmanioses, le Kala-azar, la trypanosomiase, la dysenterie amibienne chroniq ue, la fièvre de Malte, la fièvre récurrente, etc.

Ces faits maintenant acquis donnent une singulière valeur à la thèse du trialisme. BOLTZ dans sa thèse (Strasbourg 1927), arrive aux mêmes conclusions.

---

[1] HAYEM et LION : Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 9 mars 1900, p. 258.

[2] G. LION et J. PERNET : Archives des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang, avril 1927. «Les leucémies à grands mononucléaires clairs.»

Mais il existe encore une maladie on l'on relève un taux élevé de Monocytes dans le sang.
Il s'agit de l'endocardite lente maligne, que nous avons réservée pour la fin, en raison des lésions anatomo-pathologiques typiques qu'elle présente.

SCHILLING en décrit deux cas avec monocytose (1917). HYNEK (1917), BITTORF (1920), HESS (1921) en apportent chacun un nouveau cas. On peut aussi y rattacher l'observation de NETOUSEK (1913). Or voici ce que SCHILLING relève de ses protocoles d'autopsie : « Sur les coupes histologiques on décelait une prolifération intense des endothélia et une importante multiplication de ces cellules dont quelques-unes se détachaient de leur base : »

OLLE OTTANDER apporte aussi une conclusion identique[3].

Ajoutons une observation personnelle.

Jeune fille de 15 ans entre à la Clinique Médicale A le 16 novembre 1927. Elle présente une température de 38°-39° et une anémie prononcée. Gros souffle systolique à la pointe.

Depuis le 18 août 1927, a de la température, ne mange plus, maigrit. Le 4 octobre est envoyée au Sanatorium de Massevaux d'où elle sort le 20 octobre.

Le 16 novembre, comme son asthénie augmente, elle arrive chez nous.

On constate un souffle systolique, rude en jet de vapeur, avec maximum au niveau du 3e espace intercostal gauche, se propageant dans l'aisselle et le dos. Souffle aortique également systolique au foyer pulmonaire. Avec la température

---

[3] OLLE OTTANDER : Grosse Endothéliose sanguine au cours d'une endocardite lente (Acta Medica Scandinavica, vol. LXIII, fasc. 4, p. 336-355, 1926).

et l'état général, le diagnostic d'endocardite maligne lente s'impose.

L'hémoculture révèle la présence de streptocoque verdissant.

Examen du sang :

Hématies 3.000.000
Hémoglobine (Sahli) 80 %
Valeur globulaire 1,1. Temps de saignement 3 1/2 min.
Leucocytes 4.500. Temps de coagulation 5 min.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires 76,3 %
Eosino 0,15 %
Monocytes 19 %
Lympho 6,3 %

Il y a donc malgré la leucopénie, *une forte monocytose*. Elle s'accentue dans les jours suivants.

Le 21 novembre :

Formule { Polynucléaires neutrophiles 69,66
Monocytes 31 %
Lymphocytes 9,33

L'hémoglobine baisse à 60 % ; les leucocytes restent à 5.000

Depuis cette date la maladie continue d'évoluer.

Nous n'avons pu effectuer l'examen anatomo-pathologique, mais nous sommes bien persuadé que nous trouverons les mêmes lésions que Schilling.

A quoi serait due cette monocytose? Pr. MERKLEN et M. WOLF viennent d'admettre la participation d'une endothéliite artério-capillaire au syndrome de

---

[4] Pr. MERKLEN et M. WOLF : Communications au XIXe Congrès de Médecine, 1927.

l'endocardite maligne [4]. Nous pensons que les poussées monocytaires seraient le témoin de l'apparition de ces endothéliites.

3° Les caractères morphologiques distincts de la cellule monocytaire, la façon indépendante dont elle se comporte dans les états pathologiques, semblent donc lui conférer une place bien à part dans le système leucocytaire.

Aussi, doit-on immédiatement songer comme corolaire indispensable de la théorie trialiste à *une origine autonome du monocyte*. Il devrait exister une lignée monocytaire indépendante.

Chapitre II.

L'HISTOGÉNÈSE DU MONOCYTE : LES DIVERSES THÈSES EN PRÉSENCE

1° Historique :

Ainsi la théorie du trialisme leucocytaire était à peine ébauchée qu'elle devait naturellement conduire à la conception d'une origine distincte et autonome du monocyte. Cette naissance du mononucléaire était restée, comme aujourd'hui d'ailleurs, très controversée et les auteurs se trouvaient partagés en deux camps. Les uns, et c'était le plus grand nombre, considérant le noyau unique, rattachaient la cellule monocytaire à la série lymphoïde. Les autres au contraire, frappés de ces granulations protoplasmiques lui assignaient une place dans la lignée myéloïde. Telles étaient les opinions classiques.

C'est alors qu'en 1910 apparaît la notion du système réticulo-endothélial. Aschoff et Landau réunissent en un système unique la charpente réticulaire des tissus hématopoiétiques et l'endothélium des capillaires. Disséminé dans tout l'organisme, il est l'intermédiaire entre les cellules parenchymateuses et le sang. Une de ses propriétés essentielles est l'affinité qu'il présente pour les colorants dont il se charge électivement.

En bloquant ce T. R. E., Kiyono reconnaît que certains leucocytes, dénommés par lui histiocytes,

avaient eux aussi le pouvoir de fixer ces colorants. Il a l'idée d'en tirer une présomption en faveur d'une dépendance étroite entre le système réticulo-endothélial et ses histiocytes colorés. Mais il ne parvient pas à surcharger tous les monocytes du sang et il conclut à une dualité monocytaire .Il y aurait des histiocytes chromophiles et ceux qui ne prendraient pas la coloration vitale, seraient les histiocytes non chromophiles. Par la suite, avec KATSUNUMA, il fait partir ces monocytes chromophiles du tissu réticulo-endothélial et provenir les non chromophiles des tissus hématopoiétiques classiques.

Pourtant MORI et SAKAI, deux autres Japonais, s'essayent à prouver cette identité des deux espèces [1]. Et SCHILLING, à son tour, combat la conception dualiste de KIYONO et de KATSUNUMA. Il fait remarquer que la coloration vitale des monocytes est due simplement à la mise en jeu d'une fonction macrophagique et que cette fonction comme les autres fonctions de la cellule peut être irrégulière.

SCHITTENHELM et ERHARDT reprenant les injections, obtiennent également des monocytes colorés dans le sang circulant. Ils voient qu'une augmentation corrélative des monocytes chromophiles et de ceux qui ne le sont pas suit ces injections. Mlle SIMPSON fait des constatations analogues. Enfin Mlle SABIN, CUN-

[1] On trouvera l'historique parfaitement exposé dans le travail suivant : « Le Monocyte : Cytologie et histogénèse du mononucléaire granuleux des tissus et du sang », par Pr. MERKLEN et M. WOLF. Annales d'Anatomie Pathologique et d'Anatomie normale Médico-Chirurgicale, T. IV, nº 6, juin 1927.

NINGHAM et DOAN arrivent aussi aux mêmes conclusions : les monocytes proviendraient du tissu réticulo-endothélial. Ajoutons aussi les tout derniers travaux de LAMBIN et de MAXIMOFF. Mais lorsque nous en avons pris connaissance, notre travail était déjà terminé.

2° LE POINT DE VUE ACTUEL.

En face de ces divers travaux, l'opinion des hématologistes ne s'est pourtant pas fixée et elle reste toujours aussi hésitante. La question du trialisme leucocytaire et de son corollaire indispensable, l'autonomie histogénétique du monocyte n'est donc pas encore résolue.

En France, le premier, Rieux (1911) admet la possibilité de cette indépendance. Mais en 1924[2] il maintient malgré tout une réserve et assigne en plus aux monocytes une provenance myéloblastique et lymphoblastique. A l'heure actuelle mon maître MERKLEN et WOLF semblent être en France les interprètes les plus convaincus de la théorie trialiste. Quelle est l'opinion des autres auteurs français ?

Pour POLICARD, pas de trialisme leucocytaire. « La notion essentielle à retenir, c'est qu'entre le lymphocyte à protoplasma très peu abondant et le grand mononucléaire à protoplasma très abondant, il y a tous les passages.. Les formes les plus grandes et les plus évoluées du grand mononucléaire présentent souvent des signes de sénescence... Elles apparaissent comme des formes arrivées au terme de leur évolution[3] ». La transfor-

[2] RIEUX : Traité d'hématologie clinique, 1911 et 1926.

[3] POLICARD : Précis d'histologie physiologique, 1922, Octave Doin, p. 312.

mation de certains lymphocytes en grands mononucléaires est pour lui incontestable. Elle se réaliserait au niveau des endothéliums à type embryonnaire auxquels viendraient se fixer les lymphocytes en voie de transformation endothéliale.

JOLLY volontairement ne donne pas de conclusions fermes. Dans son traité il écrit [4] : « Les grands mononucléaires ont une origine plus discutée... Beaucoup d'entre eux semblent provenir des ganglions lymphatiques, des cellules de revêtement des sinus lymphatiques. »

BECARD [5] se prononce pour l'origine endothéliale des grands mononucléaires : ils proviendraient des cellules tapissant les espaces vasculaires de la Rate. Il ne parle pas des autres organes.

Clerc fait une discrimination entre le grand et le moyen mononucléaire [6]. Le monocyte, c'est-à-dire pour lui le grand mononucléaire, proviendrait du monoblaste à l'intérieur de la rate. Il fait remarquer pourtant que NAEGELI rattache cette cellule au myéloblaste. Le moyen mononucléaire dériverait de la lignée lymphoïde. Il y aurait deux lignées.

Enfin pour terminer, P. E. WEIL et Marcel BLOCH [7]

---

[4] J. JOLLY : Traité technique d'hématologie, 1923. Paris, Maloine & fils, T. I, p. 230.

[5] Auguste BÉCARD : Le Sang. Gaston Doin, 1927, Paris, p. 46.

[6] A. CLERC : Pathologie du globule blanc. Dans le nouveau Traité de Médecine, fasc. IX, p. 240 de Roger, Widal et Teissier, Masson & Cie, Paris 1927.

[7] P. E. WEIL et Marcel BLOCH : Maladies du Sang. T. IV de Pathologie Médicale. Bezançon. Marcel Labbé, Léon Bernard, J.-A. Sicard, p. 51, Masson & Cie, Paris 1922.

donnent leur conclusion suivante qui semble bien refléter l'incertitude actuelle : « Le grand mononucléaire doit être mis à part pour le moment ; suivant certains auteurs, il a la même origine que le lymphocyte, dont il n'est qu'une forme vieillie ; pour d'autres d'ailleurs, il est au contraire la forme jeune ; d'autres le rattachent à la série myéloïde, d'autres, enfin, en font un élément distinct comme origine des précédents et dérivant directement soit de la cellule-souche primitive (grand lymphocyte originel), soit de grandes cellules mononucléées des sinus ganglionnaires spléniques (splénocytes) ou périvasculaires, ou du tissu conjonctif diffus. »

De ces différentes opinions il se dégage bien assurément une sensation d'incertitude. La théorie de l'histogénèse autonome du monocyte admise à l'étranger par SCHITTENHELM et EHRARDT, par SCHILLING et par SABIN, CUNNINHAM et DOAN, par LAMBIN, combattue par d'autres auteurs (NAEGELI), reste en France controversée.

Chapitre III.

NOTRE OBJECTIF.

Attiré par les arguments apportés en faveur de la théorie trialiste par mon maître, le professeur Pr. Merklen, et sur ses conseils, nous nous sommes proposé de tenter d'apporter une contribution à l'étude de l'autonomie histogénétique des monocytes. Sachant que le tissu réticulo-endothélial a la propriété de fixer les colorants, nous avons voulu réaliser son bloquage. Dans quels buts?

1° S'il y a un rapport génétique entre lui et les monocytes il faudra trouver, puisqu'il est *irrité* et surmené par les injections, une *augmentation* correspondante du taux des monocytes circulants.

2° Puisque les colorants se fixent *électivement* au niveau des cellules réticulo-endothéliales, retrouver *des monocytes surchargés* de colorant dans le sang circulant, constituerait une présomption en faveur d'une parenté étroite de ces cellules.

3° Ne pouvoir déceler au point de vue morphologique *aucune différence* entre monocytes surchargés et monocytes non surchargés, constater une augmentation corrélative des deux espèces, ruinerait la conception dualiste de Kiyono.

4° La possibilité enfin de saisir au niveau même de l'endothélium capillaire le *mécanisme de mise en liberté des* cellules endothéliales, l'identité morphologique de ces cellules libres d'avec les monocytes circulants représenterait un argument de très grande valeur en faveur de l'origine réticulo-endothéliale des monocytes du sang circulant.

Chapitre IV.

QUELQUES REMARQUES SUR LA TECHNIQUE EMPLOYÉE.

1° Nous nous sommes proposé de réaliser des injections intra-veineuses de substances colorantes chez l'animal pour bloquer le tissu réticulo-endothélial. Nous nous sommes tout d'abord adressé au cobaye. Il ne peut s'agir chez lui de faire des injections intra-veineuses au niveau de l'oreille car le calibre des vaisseaux y est minuscule ; quant à la ponction intra-cardiaque, elle n'est pas sans danger. Comme c'était le cas dans notre expérimentation lorsqu'elle souvent répétée, elle est suivie d'accidents divers, graves, quelquefois mortels (péricardite). La ponction du sinus caverneux, d'après la méthode de Pettit, nécessite malgré tout une certaine adresse et il nous semble qu'il faille la conserver plutôt comme méthode de saignée que pour des prises de sang répétées. Aussi pour toutes ces raisons avons-nous dû abandonner le cobaye et nous adresser au lapin, dont les veines de l'oreille sont bien apparentes. Dans le but de faciliter les injections ou les ponctions veineuses, selon le conseil de plusieurs auteurs et en particulier de Jolly, nous frottions au préalable l'oreille avec du Xylol pour provoquer de la vasodilation.

Mais nous n'avons pu continuer longtemps cette pratique, car elle occasionna un eczéma intense qui bouleversa les conditions normales de la formule leucocytaire et nous obligea à mettre nos lapins au repos pendant quelques jours. Pour éviter également l'irritation causée par les désinfections à l'éther avant chaque ponction veineuse, nous avons oint la portion désinfectée avec un peu d'oxyde de zinc, ce qui a évité le retour de tout accident cutané.

2° Jusqu'au 1er novembre nous avons, pour chaque prise de sang, fait l'énumération des globules blancs et des globules rouges; par la suite, nous avons abandonné cette manière de procéder que l'expérience nous a montré tout à fait inutile pour le but que nous proposions d'atteindre.

3° Pour nos injections nous nous sommes servis de substances diverses, toutes colloïdales ; avec toutes nos avons pu constater le passage de monocytes surchargés dans le sang circulant.

Nous nous sommes servis respectivement d'une solution de *Saccharate de fer à* 33 1/3 %, d'une solution *à* 10 % *d'Encre de Chine portée à* 33 1/3 % et *gélatinée à* 4 %, la gélatine facilitant la fixation des particules au niveau du tissu réticulo-endothélial. Pour le carmin nous avons pris la solution microcolor de KRALL mais elle a donné un choc mortel à notre lapin 42, ce qui nous a amené à lui préféré une préparation faite par nous-mêmes, *Carminée à* 0,5 %, *gélatinée* 1 3 %, *portée à* 2 % *de Carmin*, comme les lapins ne réagissaient pas suffisamment vite.

Quant à la solution de *Bleu de Prusse* elle a été faite

en laissant bouillir pendant 10 min. à 1/4 d'heure, de la fine poussière de bleu de prusse insoluble dans une solution *gélatinée à* 3 %.

4° Nous avons coloré nos frottis au MAY-GRUNWALD GIEMSA. Selon la technique habituelle nous les avons laissés au contact du MAY-GRUNWALD R. A. L. 1/4 d'heure et le même temps au contact d'une solution de GIEMSA microcolor préparée extemporanément de telle façon qu'à 1 cm^3 d'eau distillée corresponde une goutte de GIEMSA.

5° Comme le montrent les tableaux de nos expériences, le nombre de leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule leucocytaire est très variable : de 220 à 2400. On pourrait s'étonner de ces écarts. En effet la plupart des hématologistes établissent leur formule en tenant compte d'un chiffre absolu, p. ex. 220, 300, 400... leucocytes ; cette manière de procéder nous semble erronée et voici pourquoi : Lorsqu'on fait un étalement, l'on sait bien que la quantité et la qualité des globules blancs varie selon les endroits : c'est ainsi que les plus volumineux d'entre eux, les monocytes et les polynucléaires, sont déjetés tout à fait à la périphérie du frottis ou à son extrémité terminale, alors que les plus petits comme les lymphocytes restent au centre de la préparation. Aussi selon l'endroit où l'opérateur comptera son nombre fixé à l'avance 200, 300, 400... leucocytes, il aura des écarts et parfois très grands dans la formule.

Comment obvier le plus possible à ces inconvénients? A notre avis ce serait de faire *une proportion équitable entre la portion centrale à prédominance lymphocytaire*

et les portions périphériques ; c'est ce que nous nous sommes proposé de réaliser et nous avons calculé que pour un étalement recouvrant à peu près la surface d'une lamelle ordinaire et à un grossissement de 385 [1], au quart d'un bord correspondait environ trois longueurs de la portion centrale du frottis dans le sens de l'étalement. Aussi pour tous nos frottis avons-nous compté tous les globules se trouvant dans le champ du microscope que nous avons fait promener sur trois longueurs de l'étalement et au niveau d'un quart des bords ou dans des proportions correspondantes. En opérant de cette façon nous pensons nous être plus rapproché de la réalité et comme nous avons compté de façon identique pour tous nos frottis, s'il persiste néanmoins une erreur, elle est de même ordre dans toutes nos numérations et les pourcentages restent comparables entre eux. Mais cela explique pourquoi le nombre des leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule est éminemment variable. Il dépend évidemment du nombre de leucocytes trouvé au niveau des endroits examinés et ce chiffre se déduit naturellement non seulement du nombre absolu de globules blancs, mais encore d'autres facteurs comme la longueur, l'épaisseur et la surface du frottis, etc.

[1] Les numérations ont été faites avec un microscope Zeiss, objectif D, oculaire 4.

Chapitre V.

CYTOLOGIE NORMALE DU LAPIN. INTERPRÉTATION.

A quelques légères différences près, les caractères de la cellule blanche que nous avons observés chez le lapin sont du point de vue qualitatif, identiques à ceux de l'homme. Cela nous permettra de ne les décrire que sommairement.

Nous distinguerons successivement les lymphocytes, les polynucléaires et les monocytes dont, protoplasma mis à part, les caractères nucléaires s'opposent nettement.

Pour faciliter la description nous prendrons comme unité comparative de grandeur le globule rouge ce qui, en pratique, a l'avantage devant un champ microscopique douteux, de se faire plus facilement une opinion.

1° L'élément blanc le plus petit est assurément *le lymphocyte*. Sa taille est pourtant variable, les plus petits correspondant à $^3/_4$ d'hématie, alors que les plus gros atteignent facilement la grandeur d'une hématie à une hématie $^1/_2$. Noyau très foncé et d'autant plus foncé que la cellule est plus petite, rond, très légèrement ovalaire ou échancré, il se colore par le Giemsa en une belle coloration violette uniforme (voir figure III, c).

Le protoplasma ne forme qu'une très mince collerette autour du noyau et le plus souvent elle disparaît même sur plus des deux tiers du contour nucléaire.

2° Contrairement aux noyaux lymphocytaires, petits, ronds et compacts, la série *polynucléaire* présente un noyau grand, irrégulier, comparable à une saucisse plusieurs fois enroulée sur elle-même et que les alternatives de resserrement et de dilatation ont fait qualifier par ERHLICH, improprement d'ailleurs, de polynucléaire. Assez dense, ce noyau n'occupe qu'une petite partie de l'espace cellulaire ; il est en effet entouré d'un protoplasma bourré de fortes granulations à type éosinophile (pour JOLLY pseudo-éosinophile). La taille de ce polynucléaire équivaut à 2 ou 2 et $^1/_2$ globules rouges (voir figure I, d).

En dehors du type précédent banal chez le lapin il en existe encore un autre type : noyau en boudin et non plus en saucisse, élargi, gros avec plusieurs branches latérales volumineuses et occupant la plus grande portion de la cellule. Le reste est constitué par un protoplasma rosé où le fort grossissement décèle de très fines granulations. Il s'agit là pour nous d'éléments neutrophiles (voir figure II, e).

3) Outre les deux formes précédentes nous retrouvons chez le lapin la *série mononucléaire ou monocytaire* dont le type le plus caractérisé est *le grand mononucléaire*.

Son noyau de contour généralement arrondi ou ovalaire, possède une faible affinité pour les tinctoriaux et reste toujours le plus pâle de tous les noyaux des leucocytes. Son épaisseur n'est pas sensiblement égale

et l'on décèle facilement des parties plus transparentes que d'autres, ce qui lui donne cet aspect spongieux décrit par tous les auteurs. A un plus fort grossissement on peut distinguer à ce noyau un réseau chromatique fin, les nucléoles ni apparaissant qu'après la coloration vitale.

Le protoplasma forme une nappe généralement importante autour du noyau et le plus souvent ce dernier n'en occupe pas le centre. La coloration au MAY-GRUNWALD GIEMSA lui communique une teinte «Schmutzig» gris sale ou encore gris de ciel d'orage et très souvent révèle l'existence de granulations dites azurophiles, nombreuses et fines, ou bien de quelques-unes d'entre elles en petit nombre mais alors plus volumineuses (voir figure II, b). Lorsque la coloration au GIEMSA à été peu poussée, le protoplasma peut rester parfaitement incolore. D'autres fois au contraire, il prend une teinte gris bleu horizon très marquée ; il s'agit là sans doute d'une forme jeune à protoplasma basophile : l'ancienne cellule décrite par TURCK. Nous l'avons constaté fréquemment après les premières injections de substances colorantes.

Mais le noyau également peut prendre aussi des aspects différents ; nous avons décrit le noyau arrondi ou à forme généralement régulière, notons pourtant que considéré à un fort grossissement, sa périphérie présente toujours de petites encoches et de petites incisures qui le découpent finement. Si ces dernières sont fortement accusées elles peuvent alors lui donner un aspect très irrégulier et capricieux ; nous avons relevé ces dernières formes après l'injection de nos substances et nous pensons que ce sont des formes

en voie de dégénération. Remarquons que chez l'homme ce sont ces types que l'on rencontre en abondance dans les réticulo-endothéliites ou endocardites malignes.

S'il existe au contraire une encoche unique mais profonde, il en résulte, selon les degrès, la forme d'un rein, d'un haricot ou d'une haltère. C'est l'*ancienne forme dite de transition*, que les auteurs classaient, autrefois, parmi les générateurs de la lignée myéloïde et qui n'est qu'une simple modalité morphologique du mononucléaire.

A côté de ces grandes formes dont la taille est de l'ordre de 3 et $^1/_2$ à 5 globules rouges, on rencontre d'autres cellules mononucléaires plus petites : les *moyens mononucléaires* dont les dimensions varient de 2 à 3 $^1/_2$ globules rouges. Leur noyau présente la même constitution que celle du grand mononucléaire ; il semble néanmoins un peu plus condensé ce qui rend sa coloration un peu plus intense. Le protoplasma moins abondant peut également être incolore, gris sale ou franchement bleu. (Voir figure II, a.) Enfin la forme dite de transition existe, mais alors réduite dans des proportions correspondantes.

Aussi frappé de cette identité de structure et malgré l'opinion de nombreux auteurs, nous séparons ces dernières cellules de la série lymphocytaire et les relions à la série des grands mononucléaires et des formes de transition dont ils ne diffèrent que par la taille ; nos expériences nous amènent à la même conclusion et pour nous ce sont des éléments identiques de même origine et de même fonction et nous réunissons grand, moyen mononucléaire et forme de transition sous le vocable plus

général de *monocyte*, dénomination qu'après les travaux de SCHILLING en 1912, en FRANCE, RIEUX et mon maître MERKLEN et WOLF ont attribué aux grands mononucléaires et aux formes de transition.

Faisons néanmoins remarquer qu'il est souvent assez dificile de différencier un gros lymphocyte d'un tout petit monocyte avec peu de protoplasma. Il faudra se baser alors sur la grandeur de la cellule : un lymphocyte atteignant rarement la grandeur de 2 à 3 hématies, taille fréquente pour le moyen mononucléaire, sur le contour nucléaire toujours plus irréguliers et plus flou du monocyte, sur sa plus faible coloration, sur son protoplasma plus abondant, rarement concentrique au noyau. Il est toujours préférable de prendre le faible grossissement qui fait mieux ressortir les différences et dans la très grande majorité des cas ces dernières permettront de se faire une opinion. Mais ceci explique pourquoi la doctrine rattachant le grand mononucléaire à la série lymphocytaire est encore si puissante et pourquoi en France la plupart des hématologistes s'y rallient encore. Comme le dit POLICARD dans son traité d'Histologie physiologique « entre le grand mononucléaire à protoplasma très abondant et le lymphocyte il y a tous les passages ».

En quelles proportions ces différentes espèces leucocytaires se trouvent-elles dans le sang? Pour l'homme, Rieux propose la formule suivante :

Polynucléaires neutrophiles	65%
Polynucléaires éosinophiles	2%
Mastleucocytes ou granulocytes	0,5%
Lymphocytes	27,5%
Monocytes	5%

Mais nous pensons que le taux de monocytes qu'il envisage dans la formule normale est un peu trop faible. Nous nous rallions plutôt au taux moyen de 6 % proposé par SCHILLING et par NAEGELI et confirmé en 1923 par Pierre MERCANTON de Lausanne et en 1927 dans sa thèse, par BOLTZ de Strasbourg.

Chez le lapin les examens de sang que nous avons faits au début de chaque expérience, ont présenté avec la formule humaine de très notables différences. Voici les chiffres que nous avons obtenus :

Lapins	43	40	39	41	42	moyenne
Lymphocytes	81%	71%	76,2%	68%	68,4%	73%
Polynucléaires éosinophiles (ou pseudo-éosinophiles)	13,3%	22,8%	15,6%	24%	23,6%	20%
Polynucléaires neutrophiles	3,3%	1%	1,8%	2,4%	3%	2,3%
Monocytes	3%	5,2%	6,2%	4,8%	5%	4,8%

Ce qui fait entre 68 % et 81 % de lymphocytes, entre 13 % et 24 % de polynucléaires éosinophiles, entre 1 % et 3,3 % de polynucléaires neutrophiles et enfin un taux de monocytes variant entre 3 % et 6,2 %.

Mais nous ne pouvons donner des conclusions fermes à ce sujet ; ntre expérience, n'ayant porté que sur huit animaux, est par trop restreinte. De plus chez deux jeunes lapins non encore arrivés à l'état adulte, nous

avons trouvé une formule modifiée. Ce fait supplémentaire nous encline encore à plus de réserves et nous verrons, dans l'interprétation de l'expérience, concernant ces 2 lapins (45 et 46), ce que l'on peut en penser.

CHAPITRE VI.

NOS RÉSULTATS { Tableaux d'expérience
Protocoles d'autopsie
Interprétations

I° — PREMIÈRE

Lapin 44

Date	11 oct.	11 oct. 12 h. 15	11 oct. 4 heures après 16 h.	11 oct. 21 h. 15 9 h. après	12 oct. à 10 h. 22 h. aprè
Leucocytes	14.400 14.800 15.900	Injection intra veineuse de 12 ccm³ d'encre de Chine 10 %	14.200 14.500	23.200 22.200	28.80 31.90
Hématies	5.980.000 6.320.000		5.540.000	5.430.000	5.530.00
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	550		750	1.400	50
Lymphocytes	34,7 %		10,2 %	3 %	11,8 %
Polynucléaires	59,7 %		88,5 %	91,1 %	81,8 %
Neutrophiles	3,8 %		0,7 %	0,6 %	1 %
Moyens mononucléaires	0,7 %		0,4 %[1]	0,6 %[2]	0,8 %
Grands mononucléaires	0,9 %		0,3 %[1]	3,9 %[2]	2,8 %
Formes de transition	0,3 %		—	0,2 %	1 %
Moyens surchargés	—		—	—	—
Grands surchargés	—		—	**0,6 %**	**0,8 %**
F. de Tr. surchargées	—		—	—	—
Total de Monocytes	**1,9 %**		**0,7 %**	**5,2 %**	**5,4 %**

Observations.

[1] Présence de cellules de type Türck dans le frottis.

[2] A partir de ce moment apparition en nombre plus moins variable monocytes à type très irrégulier, et à forme grand, moyen mono ou transition.

EXPÉRIENCE

(Encre de Chine)

12 oct. à 18 h. 30 h. après	13 oct. à 21 h.	15 oct. à 10 h.	17 oct. à 10 h.	22 oct. à 10 h.	22 oct. à 10 h.	22 oct. à 14 h. 4 h. après
31.900	24.500	16.200	13.100	14.800 ?	Injection intra veineuse de 15 ccm³ d'encre de Chine à 10 %	—[3]
34.200		14.900	12.900	22.500 ?		—
5.500.000	5.600.000	—	—	—		—
440	1.000	650	500	280		400
17,9 %	44,4 %	45,8 %	49,2 %	43,7 %		26,8 %
69,8 %	52,3 %	49,3 %	46,4 %	52,5 %		68,2 %
—	1,6 %	2 %	3,4 %	—		—
3,2 %	0,6 %	1,5 %	1 %	1,3 %		4,2 %
—	0,7 %	0,9 %	—	0,3 %		0,8 %
2,5 %	0,2 %	0,6 %	—	0,2 %		0,5 %
—	—	—	—	—		—
—	0,2 %	—	—	—		—
0,8 %	—	—	—	—		—
12,3 %	1,8 %	3 %	1 %	1,8 %		5 %

Observations.

[3] L'animal a mal supporté la dernière injection ; il ne réagit plus quand on le saisit ; forte diarrhée.

PREMIÈRE

LAPIN

Date	23 oct. 11 heures 17 h. après	24 oct. à 11 h.	25 oct. à 18 h.	26 oct. à 11 h. 18. h. après	28 oct. à 12 h.
Leucocytes	17.500[4] 17.200	15.100 14.600	Injection intra veineuse de 3 ccm³ d'encre de Chine à 10 %	11.400 13.800	11.400 13.800
Hématies	—	—		—	—
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	600	400		220	2.400
Lymphocytes	11,6 %	40,2 %		41 %	15,5 %
Polynucléaires	86,5 %	53,5 %		43,2 %	72,5 %
Neutrophiles	1 %	0,8 %		0 %	0,6 %
Moyens mononucléaires	0,6 %	3 %		6,8 %	3 %
Grands mononucléaires	0,3 %	1,3 %		3,1 %	2,5 %
Formes de transition	—	0,8 %		5 %	1,9 %
Moyens surchargés	—	**0,2 %**		—	**0,1 %**
Grands surchargés	**0,05 %**	**0,2 %**		—	—
F. de Tr. surchargées.	—	—		**0,9 %**	**0,6 %**
Total de Monocytes	**0,9 %**	**5,5 %**		**15,8 %**	**11,4 %**

[4] A partir de ce frottis et jusqu'à sa mort, il y aura de nombreux g
bules rouges nucléés dans les frottis.

EXPÉRIENCE

44 (suite)

30 oct. à 22 h.	31 oct. à 21 h.	1er nov. à 11 h.	2 nov. à 17 h.	3 nov. à 11 h. à 18 h. apr.	4 nov. à 18 h.	4 nov. à 18 h.	5 nov. à 15 h. à 21 h. après	5 nov. à 15 h. 05
—	—	—		—	—		—	
—	—	—		—	—		—	
400	540	650	Injection intra veineuse de 6 ccm³ d'encre de Chine à 10 %	400	300	Injection intra veineuse de 10 ccm³ d'encre de Chine à 10 %	320	Mise à mort. - Autopsie
37,2 %	18,4 %	16,8 %		48,1 %	48 %		60 %	
53,8 %	63,3 %	73 %		40,1 %	37 %		26,4 %	
0,5 %	1 %	2,1 %		0,5 %	1 %		—	
6,6 %	5,2 %	5 %		10,6 %	7,7 %		9,8 %	
0,5 %	3,4 %	1,7 %		0,5 %	3 %		1,6 %	
1,5 %	1,9 %	1,4 %		0,2 %	3 %		0,8 %	
—	**0,3 %**	—		—	**0,3 %**		—	
—	**1,3 %**	—		—	—		**0,7 %**	
—	**1,8 %**	—		—	—		**0,7 %**	
8,6 %	**13,3 %**	**8,1 %**		**11,3 %**	**14 %**		**13,6 %**	

Lapin 44.

AUTOPSIE.

1° Macroscopiquement.

Le foie, la rate et la moelle osseuse sont franchement noires.

Le poumon a une teinte gris chamois marquée.

2° Microscopiquement.

Poumons. — Les interstices des capillaires sont bourrés d'encre de Chine. Quelques-unes de ces cellules réticulo-endothéliales se détachent et l'on en voit le passage soit dans la circulation, soit dans l'alvéole.

Foie. — Foie avec stéatose irrégulière. Augmentation du tissu conjonctivo-vasculaire périportal hypertrophié, mais sans pigmentation. L'encre de Chine se trouve entre les travées de cellules hépatiques et bourre complètement les cellules de Kupffer. Dans la lumière de quelques veines sus-hépatiques, on trouve de grandes cellules mononucléaires surchargées d'encre de Chine analogues aux cellules trouvées dans les frottis.

Rate. — Très nombreux grains d'encre de Chine ainsi que de grosses masses de pigments dans les interstices qui présentent une sclérose. Les sinus sont comprimés, mais par places on voit nettement de l'endothélium surchargé on non d'encre de Chine se tuméfier et des *cellules se détacher* en prenant l'aspect monocytaire (voir fig. IV).

Moelle. — Graisseuse. De petits grains d'Encre de Chine tapissent les cellules réticulaires, ainsi que par endroits, l'endothélium tuméfié. On en rencontre aussi dans la lumière des petits capillaires.

Ganglion. — Sinus dilatés avec grosse réaction macrophagique. Les plus grands des macrophages sont chargées de grains de pigment brunâtre ainsi que les cellules bordantes des sinus. L'aspect est identique à ce que l'on voit dans la rate avec l'Encre de Chine.

INTERPRÉTATION DE L'EXPÉRIENCE.

Lapin 44

1° AU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1° Après la première injection d'encre de Chine on trouve dans les frottis de nombreuses cellules de Turck, représentant pour nous des formes jeunes. Des cellules monocytaires à noyau très irrégulier s'y rencontrent aussi.

2° Le pourcentage des monocytes reste toujours fort variable de 1,9 % à 15,8 % et c'est par poussées, *par avalanches* qu'ils semblent arriver dans le sang ; pourtant leur taux a tendance à se maintenir élevé dans les quinze derniers jours de l'expérience de 8 à 15,8 %, comme si une irritation constante maintenait le pourcentage élevé.

3° Après chaque injection, on peut rencontrer des monocytes des trois ordres (grand, moyen et formes de transition) surchargés d'encre de Chine ; leur taux varie de 0,2 à 3,4 % (voir figure I).

2° AUTOPSIE.

On ne retrouve de l'Encre de Chine que dans les cellules du tissu réticulo-endothélial. Ce tissu est hyperplasié, et les cellules endothéliales spécialement sont fortement tuméfiées, bourgeonnent et se détachent de la paroi pour devenir libres dans le sang circulant (voir figure IV). Elles ont alors l'aspect typique monocytaire et ce sont de ces cellules surchargées ou non d'encre de Chine que l'on retrouve dans le sang périphérique et qui y arrivent par poussées que nous appellerons les avalanches monocytaires.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

Faisons remarquer tout d'abord, que nous ne les donnerons, dans ce cas, que sous réserves, puisque déjà avant l'expérimentation, le lapin, présentant une leucocytose de 12.000 et une formule inversée, devait être malade.

Après la première injection, la leucocytose atteint 32.000, 9 heures après le pourcentage des polynucléaires s'élève à 91 % et celui des lymphocytes s'abaisse à 3 % ; les jours suivants les lymphocytes et les polynucléaires tendent à s'égaliser avec légère prédominance des seconds.

La 2e injection du 22 octobre provoque les mêmes phénomènes : polynucléose de 86 %, tendance à l'égalisation des lympho et des poly, ces derniers l'emportant toujours.

Entre le 26 octobre et le 3 novembre, nouvelles perturbations dans la formule. Peut être sont elles dues à l'état de maladie du lapin qui durant cette période, présentait des signes de souffrance?

Quoiqu'il en soit, à partir du 3 novembre, il semble moins sensible aux injections et tend à reprendre l'équilibre leucocytaire normal qu'il ne possédait même pas au début de l'expérience.

IIº — Deuxième Expérience.

LAPIN 43. — (ENCRE DE CHINE.)

AUTOPSIE.

1º MACROSCOPIQUEMENT.

La foie, la rate et la moëlle osseuse sont noires. Le poumon a une teinte gris chamois.

2º MICROSCOPIQUEMENT.

Poumons. — L'Encre de Chine est localisée au niveau de l'endothélium capillaire ou dans les cellules réticulaires. Par places on voit des granulations d'Encre de Chine passer dans les cellules de revêtement alvéolaire. Dans quelques grands vaisseaux on trouve enfin des cellules monocytaires surchargées d'Encre de Chine.

Foie. — Cellules hépatiques très claires ; l'Encre de Chine dans les espaces intercellulaires charge presque complètement la cellule de Kupffer et obstrue la lumière du capillaire intra-hépatique.

Rate. — Follicules très bien développés. Sinus dilatés. Réticulum assez dense. Cellules gonflées ; dans la lumière soit de gros amas d'Encre de Chine soit des monocytes surchargés de granulations ; l'endothélium assez haut, forme un liséré tuméfié chargé en beaucoup d'endroits par de l'Encre de Chine. On voit des bourgeonnements de cellules endothéliales avec pédiculisation et passage dans la lumière du sinus.

Réticulum avec gros amas d'Encre de Chine et, dans le prolongement des cellules réticulaires de petites granulations d'Encre de Chine.

DEUXIÈM

LAPIN 43

Date	5 oct.[1]	7 oct. à 10 h. à 2 h.½ après	7 oct. à 12 h. 30	7 oct. à 16 h. 6 h. après	7 oct. à 18 h. 3 8 h.½ apr
Leucocytes	6.000 6.400	Injection intraveineuse de 8 ccm³ encre de Chine à 10%.	5.500 5.800	8.800 8.200	7.40 7.00
Hématies	6.280.000 5.900.000		6.440.000	6.220.000	6.340.00
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	300		300	900	45
Lymphocytes	81 %		47,3 %	32,3 %	50,4 %
Polynuléaires	13,3 %		52 %	63,9 %	48 %
Neutrophiles	3,3 %		—	1,3 %	—
Moyens mononucléaires	1,7 %		0,3 %[2]	1,7 %[3]	1,2 %
Grands mononucléaires	1,3 %		0,3 %	0,9 %	0,4 %
Formes de transition	—		—	0,3 %	—
Moyens surchargés	—		—	—	—
Grands surchargés	—		—	—	—
F. de tr. surchargées	—		—	—	—
Total des Monocytes	**3 %**		**0,6 %**	**2,9 %**	**1,7 %**

Observations.

[1] Quelques cellules de Türck fortement basophiles accompagnent ce frott
[2] Id.
[3] Id.

EXPÉRIENCE

(Encre de Chine).

8 oct. à 12 h. 20 h. après	9 oct. à 11 h.	10 oct. à 11 h.	11 oct. à 18 h.	14 oct. à 16 h.	24 oct. à 11 h.	24 oct. à 18 h.
11.100	9.100	8.700[4]	9.900[5]	8.400	6.100	
11.000	9.400	6.000?	9.400	8.900	6.200	
6.100.000	5.908.000	6.040.000	6.120.000	—	—	
400	400	500	290	240	270	
80 %	81 %	58 %	45 %	61,7 %	44,5 %	
18,7 %	13,5 %	39,4 %	32,5 %	24,7 %	48,2 %	
—	0,5 %	0,6 %	1,2 %	0,8 %	1,4 %	
1 %	1,2 %	0,6 %	9,7 %	7,5 %	3,7 %	
0,3 %	2 %	0,6 %	4,6 %	2,5 %	1,1 %	
—	1,7 %	1 %	5,6 %	2,8 %	1,1 %	
—	—	—	0,3 %	—	—	
—	—	—	0,6 %	—	—	
—	—	—	0,6 %	—	—	
1,3 %	4,9 %	2,2 %	21,3 %	12,8 %	5,9 %	

Injection intraveineuse de 6 cm³ encre de Chine à 10 %,

[4] Apparition d'un eczéma qui bouleverse la formule.

[5] L'eczéma devient beaucoup plus fort et nécessite un repos de quelques jours.

DEUXIÈM

LAPIN

Date	25 oct. à 10 h. 16 h. après	26 oct. à 11 h. 27 h. après	26 oct. à 18 h.	27 oct. à 11 h.	27 oct. à 18 h.	28 oct. à 10 h. 30	28 oc à 18 8 h. a
Leucocytes	11.100 11.300	—	Injection intraveineuse 5 ccm³ encre de Chine 10 %.	12.100(1) 11.700	Injection intraveineuse 3 ccm³ encre de Chine à 10 %.	Injection intraveineuse 5 ccm encre de Chine à 10 %.	8.60 8.70
Hématies	—	—		—			—
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	850	500		220			27
Lymphocytes	33,5 %	28,4 %		45,8 %			32,2
Polynucléaires	63 %	66,6 %		45,5 %			42,7
Neutrophiles	1 %	1,2 %		0,7 %			1,8
Moyens mononucléaires .	1,7 %	2,6 %		5,4 %			11,8
Grands mononucléaires ..	0,5 %	0,8 %		1,6 %			7,1
Formes de transition ...	0,2 %	0,4 %		1 %			4,1
Moyens surchargés....	—	—		—			—
Grands surchargés....	—	—		—			**0,3**
F. de tr. surchargées..	—	—		—			—
Total des Monocytes..	**2,4 %**	**3,8 %**		**8 %**			**23,2**

Observation.

(1) Apparition d'hématies nuclées dans le frottis.

EXPÉRIENCE

(suite).

	29 oct. à 11 h.	29 oct. à 14 h. 3h. après	30 oct. à 14 h. 24 h. apr.	31 oct. à 11 h. 48 h. apr.	31 oct. à 11 h. 15	1er nov. à 11 h. 24 h. apr.	2 nov. à 17 h.	3 nov. à 11 h.	4 nov. à 18 h.	5 nov. à 18 h.
Injection intraveineuse 5 ccm³ encre de Chine à 10 %.		21.400		9.300						
		23.000	—	8.600		—		—	—	—
		—	—	—		—		—	—	—
Injection intraveineuse 6 1/2 ccm³ encre de Chine à 10 %.		200	200	340		270		300	200	350
		27,5 %	66 %	51,7 %		56,6 %		62,4 %	68 %	52,5 %
		62,5 %	30 %	38,3 %		31,2 %		32,7 %	26 %	38,6 %
		0,5 %	0,7 %	1,2 %		2,2 %		1,6 %	1 %	0 %
		6 %	2,6 %	5 %		9,2 %		1,6 %	3 %	5,4 %
		1,5 %	—	2 %		—		0,7 %	1 %	2,2 %
		1 %	0,7 %	1,2 %		0,8 %		1 %	1 %	1,3 %
		—	—	—		—		—	—	—
		—	—	0,6 %		—		—	—	—
		—	—	—		—		—	—	—
Injection intraveineuse 8 ccm³ encre de Chine à 10 %.		8,5 %	3,3 %	8,8 %		10 %		3,3 %	5 %	8,9 %

DEUXIÈME

LAPIN 43

Date	7 nov. à 10 h.	7 nov. à 11 h.	7 nov. à 18 h.	8 nov. à 11 h.	8 nov.
Leucocytes	—		—	—	
Hématies	—		—	—	
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	200	Injection intraveineuse de 4 cm³ d'Encre de Chine à 10 %	250	400	Injection intra-neineuse de 6 cm³ d'encre de
Lymphocytes	62,3 %		36,8 %	57,8 %	
Polynucléaires	31,5 %		58,8 %	27,6 %	
Neutrophiles	0,4 %		—	0,5 %	
Moyens mononucléaires	2,4 %		3,2 %	6,7 %	
Grands mononucléaires	0,9 %		0,8 %	3,2 %	
Formes de transition	2 %		0,4 %	2,2 %	
Moyens surchargés	—		—	**1 %**	
Grands surchargés	**0,5 %**		—	**1 %**	
F. de tr. surchargées	—		—	—	
Total de Monocytes	**5,8 %**		**4,4 %**	**14,1 %**	

Observation.

(1) Hématies nucléées dans le frottis.

EXPÉRIENCE

(suite et fin).

9 nov. à 9 h. 22 h. après	9 nov. à 17 h. 30 h. après	11 nov. à 11 h.	12 nov. à 12 h. 25 h. après	13 nov. à 20 h.	17 nov. à 15 h.	18 nov. à 15 h.
—	—		—[1]	—		Mise à mort Autopsie
—	—	Injection intraveineuse 5 ccm³ encre de Chine 33 1/3 % gélatinée 4 %.	—	—	Injection intraveineuse de 10 ccm³ d'encre de Chine 33 1/3 %, gélatinée 4 %	
—	310		210	220		
—	41,7 %		38,1 %	67,7 %		
—	41 %		40,3 %	26 %		
—	%		—	—		
—	9 %		10,6 %	4,5 %		
—	3,3 %		4,6 %	1,8 %		
—	1,6 %		3,1 %	—		
oui	—		**1,8** %	—		
—	**2,5** %		**1** %	—		
—	**0,9** %		**0,5** %	—		
—	**17,3** %		**21,6** %	**6,3** %		

Moelle. — Graisseuse. L'endothélium est tuméfié et ses cellules sont bourrées de petites granulations d'encre. Quelques monocytes libres et surchargés sont dans la lumière. Les cellules gonflées s'arrondissent et *l'on décèle des types de traosition* entre les cellules endothéliales et la forme libre circulante (voir figure V).

Ganglion. — Dessin net des follicules ; exagération des macrophages et des cellules réticulaires dans la corticale. Peu d'Encre de Chine dans les travées. Peu de macrophages chargés de petits grains d'encre.

Lapin 43.

INTERPRÉTATION.

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1° La première injection provoque l'apparition de cellules monocytaires basophiles (l'ancien type de Türck).

2° Les monocytes sont essentiellement en quantité variable, de 0,6 % à 23,2 %.

Sans que rien ne le fasse prévoir, leur taux monte subitement p. ex.

le 11 oct. à 21,3 % 4 jours après l'injection,
le 28 oct. à 23,2 % 8 heures après l'injection,
le 9 nov. à 17,3 % 30 heures après l'injection,
le 12 nov. à 21,6 % 23 heures après l'injection.

Nous proposons pour ce phénomène le nom de décharge ou plutôt d'avalanche monocytaire et nous essayerons de l'expliquer dans notre interprétation du lapin 46, n° 4 de notre série.

3° On décèle dans les frottis des monocytes des trois ordres (grand, moyen mononucléaire et forme de transition) surchargés de particules plus ou moins grandes d'Encre de Chine. Leur taux s'élève même à 3,3 %, 3,4 % les 9 et 12 novembre et coïncide alors juste avec une avalanche (voir figure II, *a*, *b*, *c*).

2° DU POINT DE VUE MICROSCOPIQUE.

L'examen microscopique fournit des résultats concluants, et il n'y a qu'à s'y reporter pour avoir la certitude que les monocytes dérivent du tissu réticulo-endothélial ou plutôt de la désquamation de l'endothélium vasculaire.

L'Encre de Chine bourre entièrement et exactement la charpenté réticulaire hyperplasiée et l'endothélium vasculaire tuméfié au point que le capillaire intra-hépatique en est obstrué.

La moelle (voir figure V) présente un aspect caractéristique. Il s'agit d'un lapin âgé et le fonctionnement des centres médullaires est très ralenti. La moelle est graisseuse et son réticulum est par conséquent peu dévéloppé. L'encre de Chine par suite est obligée de se localiser au niveau de l'endothélium qui par compensation, s'hypertrophie. La *désquamation des cellules* endothéliales est évidente et l'on ne peut arriver à faire aucune différence entre les cellules désquamées surchargées ou non d'encre de Chine et les monocytes surchargés ou non, libres dans le sang circulant.

Dans la Rate également, l'endothélium est tuméfié. Il bourgeonne et l'on voit, après un stade de pédiculisation des cellules endothéliales surchargées ou non, devenir libres dans les sinus.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

1° On rencontre dans les frottis de nombreuses hématies nucléées.

2° Chaque injection provoque une forte leucocytose transitoire, qui disparaît après 18 heures environ (se reporter au tableau).

3° Il est intéressant de noter que dans le poumon, l'encre de Chine se localise non seulement dans les cellules réticulaires et endothéliales mais également dans certaines cellules du revêtement alvéolaire, d'aspect macrophagique et souvent désquamées dans la lumière de l'alvéole. Il en est de même chez notre lapin n° 4, avec le carmin. Nous nous réservons de revenir plus tard sur cette question, mais dès à présent, ce fait semble confirmer l'opinion de Policard sur la *physiologie du revêtement alvéolaire*, analogue selon lui au tissu réticulo-endothélial.

IIIº — Troisième Expérience.

LAPIN 45. — (BLEU DE PRUSSE.)

AUTOPSIE

1º *Macroscopiquement.*

Le foie et la rate ont un aspect violacé, dû à la fixation du bleu de prusse ; le poumon a une teinte grisaille ; la moelle sans particularité.

2º *Microscopiquement.*

Poumons. — Localisation de particules de Bleu de Prusse dans l'endothélium vasculaire et quelques cellules réticulaires.

Rate. — Inclusion de pigment bleuâtre de Bleu de Prusse en gros granules dans le système réticulaire ; on en remarque même dans des cellules contenant déjà du pigment hémosidérique.

On ne voit pas le passage de cellules endothéliales dans les vaisseaux.

Moelle. — Sans particularité.

Ne contient pas de pigment.

Ganglion. — On trouve du Bleu de Prusse dans quelques rares cellules réticulaires périphériques.

LAPIN 45

INTERPRÉTATION

1º DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1º Après la première injection on constate dans les frottis la présence de cellules de TURCK.

2º Comme dans les expériences précédentes, le taux des monocytes reste toujours éminemment vi-ar

TROISIÈME

LAPIN

Date	31 oct.[1]	31 oct. à 17 h.	1er nov. à 11 h. 18 h. apr.	1er nov. à 21 h. 28 h. apr.	2 nov. à 12 h. 43 h. apr.	3 nov. à 11 h. 3 j. apr.
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule.	650	Inj. de 2 1/2 ccm³ bleu de Prusse insoluble selon notre préparation	380	310	260	370
Lymphocytes	51,6 %		20,2 %	32,6 %	34,7 %	31,6 %
Polynucléaires	42,4 %		76,4 %	60,3 %	39,2 %	57,2 %
Neutrophiles.....	1,3 %		0,2 %	0,8 %	1,1 %	1,3 %
Moyens Mononucléaires .	3,3 %		2,2 %	2,4 %	12,4 %	6,5 %
Grands Mononucléaires .	0,6 %		0,5 %	2 %	6,5 %	1,3 %
Formes de transition ...	0,8 %		0,5 %	0,8 %	6,1 %	2,2 %
Moyens surchargés ..	—		—	—	—	—
Grands surchargés ..	—		—	**0,3 %**	—	—
F. detr. surchargées..	—		—	—	—	—
Total des Monocytes.	**5,4%**		**3,2 %**	**5,4 %**	**25 %**	**10 %**

Observation.

[1] Il s'agit d'un jeune lapin non encore adulte ; du reste on trouve dans son premier frottis une hématie nuclée.

EXPÉRIENCE

45 (Bleu de Prusse).

| | | |

able de 3,2 % à 25 %. Les taux les plus marqués 25 % et 23 % sont constatés respectivement 43 heures et 28 heures après l'injection et ne suivent pas immédiatement cette dernière.

3° Malgré notre concentration relativement faible de Bleu de Prusse, nous avons décelé dans le sang, en petit nombre il est vrai, mais de façon incontestable, la présence de monocytes surchargés (voir figure II d).

2° AUTOPSIE.

Ce Bleu de Prusse se retrouve plus spécialement dans la rate et le poumon et sans doute le foie, que nous n'avons pu examiner. A cause de la faible concentration des injections, la moelle n'est pas colorée et il semblerait que le T. R. E. de la moelle n'est bloqué que plus tardivement que celui des autres organes.

De toutes façons le Bleu de Prusse est retenu par le tissu réticulo-endothélial de la rate. Si l'on ne constate pas, par suite sans doute de la quantité insuffisante de Bleu de Prusse, des formes endothéliales désquamant, il importe pourtant de remarquer, que cette localisation constitue une présomption en faveur de l'origine endothéliale des monocytes surchargés de Bleu de Prusse.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

1° Ce lapin, de la même portée que le suivant, est encore jeune. Comme le suivant, sa formule leucocytaire au début de l'expérience n'est pas identique à celle trouvée chez les autres animaux (voir chap. V). Ici 51 % de lymphocytes contre 42 % de polynucléaires. L'âge aurait-il une influence sur la formule leucocytaire?

2° Après toutes les injections, on constate une polynucléose marquée, elle s'élève même à 76,4 % dix-huit heures après la première injection.

Puis après un certain temps, la formule tend à se rapprocher de la normale ; le 15 novembre p. ex. après un repos de dix jours, les lymphocytes atteignent 62 %.

3° Du point de vue microscopique, remarquons la coexistence à l'intérieur de certaines cellules réticulaires de la rate, de 2 pigments : le Bleu de Prusse et un pigment hémosidérique. Cela démontre combien le terme « bloquage » ou tissu réticulo-endothélial est impropre. Une cellule réticulaire colorée n'est pas pour cela bloquée, puisqu'elle peut se charger d'un autre pigment.

Cela rend plausible, semble-t-il aussi, l'opinion de certaines auteurs sur le sort des vaccins dans les septicémies.

Pour eux, si le T. R. E. est malade et bourré de bacilles, il n'en est pour cela pas bloqué, et les bacilles, à virulence atténuée que l'on injecte peuvent parfaitement se fixer au niveau des cellules réticulaires atteintes. Le mécanisme de fixation pourrait être identique à celui qu'on rencontre ici avec les deux pigments.

IV° — QUATRIÈME

LAPIN 46

Date	31 oct.	31 oct. à 18 h.	1er nov. à 11 h. 17 h. apr.	1er nov. à 21 h. 27 h. apr.	2 nov. à 12 h. 42 h. apr.
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule.	400	Injection 3 cem³ Carmin 1/200 Gélatin 3 %	280	220	210
Lymphocytes	43,6 %		57,1 %	47,5 %	56 %
Polynucléaires	39,3 %		38,5 %	48,2 %	39 %
Neutrophiles.....	3,2 %		1,1 %	1,2 %	—
Moyens Mononucléaires.	9,5 %		2,2 %	2,5 %	3 %
Grands Mononucléaires .	2,2 %		1,1 %	1,2 %	2 %
Formes de transition ...	2,2 %		—	1,2 %	—
Moyens surchargés ..	—		—	—	—
Grands surchargés ..	—		—	—	—
F. de tr. surchargées.	—		—	—	—
Total de Monocytes..	**13,9 %**		**3,3 %**	**4,8 %**	**5 %**

EXPÉRIENBE

(Carmin).

2 nov. à 18 h.	3 nov. à 11 h. 16 h. apr.	4 nov. à 18 h.	4 nov. à 18 h.	5 nov. à 17 h. 23 h. apr.	12 nov. à 12 h.	12 nov. à 12 h.
10 ccm³ Carmin 1 /200 gélatiné 3 %			5 ccm³ Carmin 2 % gélatiné 3 %			4 ccm³ Carmin 2 % gélatiné 3 %
	260	220		350	220	
	29,3 %	56,9 %		24,4 %	57,4 %	
	63,1 %	37,5 %		72 %	36,4 %	
	1,5 %	1,8 %		1,2 %	—	
	3,1 %	1,4 %		1,5 %	4,3 %	
	1,9 %	1,8 %		0,6 %	1,2 %	
	1,1 %	0,6 %		0,3 %	0,7 %	
	—	—		—	—	
	—	—		—	—	
	—	—		—	—	
	6,1 %	**3,8 %**		**2,4 %**	**6,2 %**	

QUATRIÈME

LAPIN 46

Date	12 nov. à 19 h. 7 h. apr.	13 nov. à 19 h. 31 h. apr.	15 nov. à 17 h. 3 j. apr.	15 nov. à 17 h. 30	16 nov. à 15 h. 22 h. apr.
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule.	310	230	320		220
Lymphocytes	15,1 %	14,8 %	16,3 %		32,7 %
Polynucléaires	64,5 %	67,9 %	60,7 %		48 %
Neutrophiles.....	1 %	0,5 %	1,8 %		0,6 %
Moyens Mononucléaires.	12,9 %	12,6 %	12,5 %		7,4 %
Grands Mononucléaires..	5,8 %	3,4 %	5,4 %		7,4 %
Formes de transition ...	0,7 %	0,8 %	2,9 %		2,6 %
Moyens surchargés ..	—	—	—		—
Grands surchargés...	—	—	**0,2 %**		**1,3 %**
F. de tr. surchargées.	—	—	**0,2 %**		—
Total de Monocytes..	**19,4 %**	**16,8 %**	**21,2 %**		**18,7 %**

4 ccm³ 2% gélatiné 3 %

EXPÉRIENCE

(suite).

	16 nov. à 15 h. 30	17 nov. à 15 h. 24 h. apr.	17 nov. à 15 h.	18 nov. à 15 h. 24 h. apr.	19 nov. à 15 h. 48 h. apr.	19 nov. à 15 h.	20 nov. à 17 h. 26 h. apr.	21 nov. à 15 h. 48 h. apr.
4 ccm³ Carmin 2 % gélatiné 3 %		380	4 ccm³ Carmin 2 % gélatiné 3 %	490	590	4 ccm³ Carmin 2 % gélatiné 3 %	530	420
		23,2 %		26,3 %	32,6 %		75,7 %	37,6 %
		57,4 %		45,3 %	39,7 %		18,7 %	38,2 %
		0,8 %		0,7 %	0,7 %		0,6 %	—
		8,8 %		12 %	14,1 %		3 %	15,2 %
		7,1 %		7,4 %	10 %		1,3 %	5,7 %
		1,1 %		3,4 %	2,2 %		0,7 %	2,1 %
		0,2 %		**1.4 %**	—		—	**0,2 %**
		0,8 %		**1,8 %**	**0,7 %**		—	**0,4 %**
		0,2 %		**1,6 %**	—		—	**0,2 %**
		18,2 %		**27,6 %**	**27 %**		**5 %**	**23,8%**

Lapin 46.

AUTOPSIE.

1° *Examen macroscopique.*

Le foie, la rate et la moelle osseuse présentent une coloration rouge carminée très marquée. Le poumon est rose groseille.

2° *Examen microscopique.*

Poumons. — Congestion irrégulière. Le carmin se trouve dans tous les capillaires intraalvéolaires et aussi dans les cellules réticulaires des travées alvéolaires. Par places, on voit aussi le carmin passer dans les cellules qui sont en contact avec l'alvéole. Ces dernières forment même de petits bourgeonnements dans la lumière de l'alvéole. A l'intérieur de celles-ci et dans les bronches, des cellules d'aspect macrophagique contiennent du carmin. Dans les gros vaisseaux on découvre également quelques monocytes surchargés de grains de carmin.

Foie. — Le carmin se trouve dans les cellules de Kupffer ainsi que libre dans les capillaires des travées hépatiques.

Rate. — Tissu limphoïde bien visible. La pulpe bien développée, avec de nombreuses fibres collagènes, contient beaucoup de carmin soit en petits tas soit en gros amas.

Les sinus assez larges contiennent surtout des éléments à noyau rond d'aspect monocytaire dont une partie est colorée par du carmin en fines granulations. L'endothélium est tuméfié, et des cellules surchargées ou non s'en détachent.

Dans le réticulum les petites granulations se retrouvent dans les cellules réticulaires. Celles-ci réalisent quelquefois *des trajets ininterrompus de plusieurs cellules* arrivant jusqu'au sinus ; le trajet entier reste marqué par des traînées de granulations de carmin (voir fig. VI).

Moelle. — Les cellules endothéliales des capillaires ainsi que les cellules réticulaires des interstices sont remplies de carmin en petits grains. La moelle est assez active ; on y voit des mégacaryocytes, des myélocytes et des érythroblastes. Dans les amas myélopoiétiques, on distingue quelques cellules à noyau rond contenant des grains de carmin.

Ganglion. — Œdème. Légère prolifération endothélioréticulaire. Quelques rares cellules réticulaires carminées. Il en est de même dans les endothélia des sinus où quelques cellules chargées de carmin se gonflent et proéminent fortement dans la lumière.

Lapin 46.

INTERPRÉTATION.

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1° Comme dans les expériences précédentes, on constate la présence de monocytes fortement basophiles après la première injection.

2° Avant toute injection on trouve déjà une teneur élevée en monocytes, 13,9 %. Par la suite ce taux varie entre 2,4 % et 27,6 %.

Ici aussi nos injections provoquent des avalanches monocytaires. Mais en sont-elles la véritable cause ?

Avant toute expérimentation, le taux des monocytes atteignait déjà 13,9 %, taux beaucoup plus élevé que le taux habituel. Existerait-il alors des décharges monocytaires physiologiques et nos injections auraient-elles pour simple effet de les multiplier et de les amplifier? On pourrait parfaitement le concevoir en attribuant ces « rush » monocytaires aux contractions spléniques. La rate, à cause du développement très important à son niveau, du tissu réticulo-endothélial, est pour nous, le siège principal de formation des monocytes. Ses contractions en mobilisant d'un seul coup les cellules endothéliales desquamées, les jetterait en une seule fois dans le torrent circulatoire et les monocytes arriveraient ainsi dans le sang périphérique en véritables avalanches. Remarquons d'ailleurs la coexistence de ces décharges avec les taux élevés de monocytes surchargés, comme si ces derniers venaient justement d'être expulsés des sinus spléniques. Quoi qu'il en soit, ce point de vue reste pourtant une hypothèse. Il sera facile de la vérifier en répétant chez un animal dératé les mêmes expériences et en constatant si les avalanches monocytaires disparaissent chez lui.

3° Après la 4e injection, apparition dans les frottis de monocytes surchargés de carmin. Ces monocytes sont des trois ordres (grand moyen mononucléaire et forme de transition). Leur taux s'élève même à 4,8 %, au moment de la plus forte avalanche, (voir fig. III).

2° AUTOPSIE.

L'autopsie confirme entièrement avec le carmin les résultats obtenus avec l'Encre de Chine et le Bleu de Prusse. Le carmin est fixé au niveau du système réticulo-

endothélial. Au niveau de la rate et du ganglion, on constate, dans le cas particulier, toutes les formes de transition entre la cellule endothéliale gonflée et la cellule libre à type monocytaire (voir figure VI). L'on suit ainsi facilement le processus histogénétique du monocyte.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

1° Comme le précédent, ce lapin encore jeune, avait une formule leucocytaire différente des autres. Avant l'expérimentation, 43 % de lymphocytes contre 39,3 % de polynucléaires. Nous nous posons de nouveau la question de savoir si cette variation est oui ou non sous la dépendance du jeune âge de l'animal.

2° Chaque injection provoque une polynucléose transitoire, assez marquée, à condition que les prises de sang n'interviennent pas au moment où l'animal a déjà rétabli son équilibre leucocytaire.

3° Comme dans le cas du deuxième lapin (43), l'examen microscopique du poumon montre que certaines cellules du revêtement alvéolaire ont fixé du carmin. Cette constatation semble confirmer les thèses de Policard et nous prions de se reporter à ce que nous avons écrit à ce sujet dans l'interprétation des résultats de notre deuxième lapin (43).

4° L'examen microscopique de la rate montre qu'il existe des *rapports très étroits entre la charpente réticulaire et l'endothélium des vaisseaux* (voir figure VI). On y décèle en effet des trajets ininterrompus de plusieurs cellules réticulaires (forme rectangulaire, noyau ovalaire) reliées entre elles et venant s'aboucher aux cellules endothéliales des Sinus (forme arrondie, noyau rond). Ces trajets sont facilement reconnaissables

grâce aux granulations de carmin qui colorent le protoplasma et les prolongements de ces cellules.

Le réticulum est donc en contact intime avec l'endothélium, et il se peut parfaitement que grâce aux prolongements reliant entre elles ces diverses cellules, il existe une véritable circulation réticulo-endothéliale. Les phénomènes qui s'y passeraient seraient de même ordre que ceux décrits au niveau de la peau par Pautrier et Lévy.

La cellule de revêtement vasculaire doit puiser dans le sang circulant, la particule étrangère injectée. Au fur et à mesure qu'elle se charge par son pôle vasculaire, elle se décharge en transmettant à la cellule réticulaire des granulations de carmin qu'elle vient d'emmagasiner. La cellule réticulaire agit de même façon et passe sa charge à sa voisine, et ainsi de suite jusqu'à ce que le réticulum soit entièrement coloré. A ce moment-là il y aurait soi-disant « bloquage ».

Cette circulation réticulo-endothéliale, pour le carmin, pourrait fonctionner dès l'arrivée des premières particules carminées dans les capillaires. Cela nous expliquerait que chez notre huitième lapin (42), malgré une mort immédiatement après la première injection de carmin, il existe déjà des cellules réticulaires colorées. Comme le réticulum n'est pas en rapport direct avec le sang, il a bien fallu que ses cellules se chargent par l'intermédiaire des cellules endothéliales.

Comment par la suite le réticulum va-t-il pouvoir se débarrasser de sa surcharge? Après avoir été peut-être plus ou moins fractionnées, nous pensons que les particules vont retourner aux cellules endothéliales en parcourant un trajet inverse à celui fait précédemment.

L'endothélium surmené réagit en se tuméfiant, et en bourgeonnant. Les cellules du revêtement capillaire remplies de carmin se détachent, et arrivent par trombes, comme nous l'avons expliqué, dans le torrent circulatoire.

Cette double circulation endothélio-réticulaire nécessite naturellement un certain laps de temps. Aussi ne constate-t-on pas de monocytes colorés dans les seize premières heures consécutives à l'injection (se reporter aux tableaux).

Exceptionnellement pourtant, on rencontre à cette période un monocyte surchargé. Il s'agit alors sans doute d'une cellule monocytaire déjà libérée au moment de l'expérience. Dans la mesure de leurs moyens, et en utilisant leurs propriétés macrophagiques bien connues, les monocytes du sang circulant concourent à la défense de l'organisme. Ils luttent contre l'invasion en accaparant et phagocytant quelques grains de carmin. Ce doivent être ces cellules monocytaires normales et chargées secondairement du pigment que l'on trouve parfois dans les frottis de sang prélevé dans les heures qui suivent l'injection.

Mais dès que cette dernière devient un peu importante, les monocytes ne suffisent plus et l'organisme est bien obligé d'opposer immédiatement à la particule étrangère son barrage endothélio-réticulaire.

V° — CINQUIÈME

LAPIN 40

Date	29 sept.	27 oct.	31 oct. à 10 h.	31 oct. à 21 h. 12 h. après	1er nov. à 10 h. 25 h. après	1er nov. à 21 h. 35 h. après	2 nov. à 12 h. 50 h. après
Leucocytes	4.900 5.200	6.500 7.200	[1]	—	—	—	—
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	500	400	Injection de 7 1/2 ccm³ Carmin 0,5 % gélatiné 3 %	450	210	250	260
Lymphocytes	71 %	64,5 %		40,2 %	50 %	29,6 %	56,3 %
Polynucléaires	22,8 %	31,2 %		51 %	43,5 %	52,4 %	33,5 %
Neutrophiles	1 %	1,5 %		0,4 %	1 %	0,4 %	2,3 %
Moyens Mononucléaires	3,4 %	1,7 %		4,2 %[2]	2,5 %	8,4 %	4,1 %
Grands Mononucléaires	0,8 %	0,8 %		2,1 %	2 %	7,2 %	2,3 %
Formes de transition	1 %	0,3 %		2 %	1 %	2 %	1,5 %
Moyens Surchargés	—	—		—	—	—	—
Grands Surchargés	—	—		—	—	—	—
Formes de tr. Surchargées ..	—	—		—	—	—	—
Total de Monocytes	**5,2 %**	**2,8 %**		**8,3 %**	**5,5 %**	**17,6 %**	**7,9 %**

Observations.

[1] Dès le début de l'injection, l'animal présente de petits mouvements convulsifs, de petites secousses à peine perceptibles. L'injection finie, il tombe d'une seule masse ; seule la respiration se maintient ; abolition du réflexe cornéen. 1/4 d'heure après l'administration de 1 cm³ 1/2 d'huile camphrée, le réflexe réapparaît et une demi-heure après le lapin parvient à se remettre sur ses pattes.

EXPÉRIENCE

(Carmin)

Injection de 5 ccm³ Carmin 0,5 % gélatiné 3 %	2 nov. à 17 h.	—	640	55,2 %	31,9 %	3,1 %	7,5 %	1,4 %	0,8 %	—	0,1 %	—	9,8 %
	3 nov. à 11 h. 18 h. après	—	210	56,3 %	33,2 %	3 %	5,3 %	1,5 %	0,7 %	—	—	—	7,5 %
8 1/2 ccm³ Carmin gélatiné	4 nov. à 18 h.	—	220	64,8 %	26 %	2 %	4,6 %	2 %	0,6 %	—	—	—	7,2 %
	5 nov. à 15 h. 21 h. après	—	400	31,2 %	33,2 %	0,5 %	16,4 %	12 %	6,7 %	—	—	—	34,7 %
	7 nov. à 9 h. 58 h. après	—											
	8 nov. à 11 h. [3]									oui	oui		
Injection intra-veineuse 10 ccm³ Carmin 2 % gélatiné	8 nov. à 11 h.	—	510	26,3 %	56,2 %	0,6 %	3,8 %	9 %	1,5 %	1 %	1,1 %	0,2 %	16,6 %
	9 nov. à 11 h. 25 h. après	—								oui	oui	oui	
	9 nov. à 17 h. [4]												
Injection 10 1/2 cm. Carmin à 2 %. — Mort	11 nov.												

Observations.

[2] Présence de cellules de Turck dans ce frottis et les suivants.

[3-4] Les 2 frottis du 8 novembre et du 9 novembre 17 h. contenaient des monocytes surchargés de carmin ; mais ces frottis ont été égarés par la suite et la formule leucocytaire n'a pu être établie.

LAPIN 40.

AUTOPSIE.

A l'examen macroscopique, le foie, la rate et la moelle osseuse sont très rouges, comme fortement imprégnés de carmin.

Le poumon est rose groseille.

L'examen microscopique n'a pu être effectué.

LAPIN 40.

INTERPRÉTATION.

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1° Après la première injection, on constate toujours la présence de cellules basophiles de Türck dans les frottis.

2° Le nombre des monocytes reste toujours variable de 2,3 à 34,7 %. On constate là encore ces avalanches monocytaires ; ainsi 35 heures après une injection, 17,6 %, dans un autre cas, 25 heures après, 16,6 % et enfin dans un dernier, 58 heures après, 34,7 %.

3° Après la 2e injection, on trouve déjà un monocyte surchargé de carmin ; mais ces derniers n'apparaissent en grand nombre qu'après la 4e injection. On trouve alors les trois types (grand, moyen mononucléaire, forme de transition), carminés et leur taux atteint dans un cas 2,3 %.

2° AUTOPSIE.

L'examen microscopique n'a pu être effectué, mais le foie, la rate, la moelle et le poumon sont fortement carminés. On peut en tirer la présomption que les

monocytes surchargés de carmin tirent leur origine de ces organes. D'autre part on sait que le carmin est fixé par la charpente réticulaire et l'endothélium vasculaire de ces viscères ; on peut donc supposer en se basant sur les expériences précédentes, que les monocytes carminés du sang circulant proviennent de ce tissu réticulo-endothélial.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

Du tableau d'expérience ne découle pas l'idée qu'il se fait une forte polynucléose après les injections. La raison en est que les prises de sang ont été faites assez longtemps après l'injection et que la phase de polynucléose devait être à peu près terminée.

VI° — SIXIÈME

LAPIN 39

Date	24 sept.	3 oct. à 10 h.	3 oct. à 12 h. 2 h. après	3 oct. à 15 h. 5 h. après	3 oct. à 18 h. 30 8 h. 1/2 apr.	4 oct. à 12 h. 26 h. après
Leucocytes	8.600 7.700		6.600 7.500	3.500[2] 2.700	4.500 4.800	11.900 10.200 11.000
Hématies	5.020.000	Injection intraveineuse 8 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	4.710.000	4.620.000	4.760.000	4.620.000
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule ...	750		600	150	400	800
Lymphocytes ..	76,2 %		50 %	48,6 %	37 %	41,5 %
Polynucléaires ..	15,6 %		45,2 %	47,3 %	59,6 %	55,2 %
Neutrophiles ...	1,8 %		0,5 %	—	1,2 %	1,2 %
Moyens Mononucléaires	4 %		2,75 %	3,3 %	1,7 %	1,2 %
Grands Mononucléaires	1 %		1,5 %[1]	—	0,5 %	0,7 %
Formes de transition	1,2 %		—	0,7 %	—	0,1 %
Moyens surchargés	—		—	—	—	—
Grands surchargés	—		—	—	—	—
F. de tr. surchargées....	—		—	—	—	—
Total de Monocytes	**6,2 %**		**4,3 %**	**4 %**	**2,2 %**	**2**

Observations.

[1] Formes de Türck en assez grand nombre ainsi que dans les frottis suiva

[2] Apparition de nombreuses hématies nucléées que l'on retrouvera jusqu'à mort de l'animal.

[3] Apparition de monocytes à noyau très irrégulier,

EXPÉRIENCE

(Saccharate de Fer.)

5 oct. à 12 h.	5 oct. à 15 h.	5 oct. à 18 h. 3 h. après	6 oct. à 15 h. 24 h. après [4]	8 oct. à 12 h. 3 j. après	10 oct. à 11 h. [5]	25 oct. à 10 h.	25 oct. à 11 h.	26 oct. à 11 h. 24 h. apr.
8.800		12.400	7.700	6.200		4.600		18.800
8.000		12.300	8.500	7.700		5.200		18.000
4.540.000		4.620.000	9.000 4.880.000	5.200.000		—		—
900	10 ccm³ saccharate de fer 33 1/3 %	320	510	210	15 ccm³ saccharate de fer 33 1/3 %	220	6 ccm³ saccharate de fer 33 1/3 %	700
38,1 %		54,6 %	45,3 %	53,8 %		45,9 %		36,7 %
49,5 %		37,6 %	37,3 %	26,7 %		43,7 %		60,4 %
2,8 %		0,4 %	0,4 %	—		1,8 %		0,9 %
5 %		5,9 %	8,4 %	10,5 %		6,8 %		1,2 %
2,2 %		0,9 %	5,7 %	7,1 %		1,8 %		0,8 %
2,3 %		0,6 %	2,9 %	1,9 %		—		—
—		—	—	—		—		—
—		—	—	—		—		—
—		—	—	—		—		—
9,5 % [3]		**7,4 %**	**17 %**	**19,5 %**		**8,6 %**		**2 %**

Observation :

[4] On voit sur l'étalement de très nombreux grains de saccharate de fer non encore fixés par le T. R. E.

[5] Le xylol a donné un eczéma ; traitement pommade ichtyolée. Repos de deux semaines.

SIXIÈME

LAPIN 39

Date	26 oct. 11 h.	27 oct. à 11 h. 24 h. apr.	27 oct. à 18 h.	28 oct. à 10 h.	28 oct. à 18 h. 8 h. apr.	29 oct. à 11 h.	29 oct. à 14 h. 3 h. apr.	31 oct. à 16 h.
Leucocytes		11.500			9.200		13.400	
		12.300			9.700		15.800	
Hématies		—			—		—	
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	5 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	400	6 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	7 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	560	7 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	410	1 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %
Lymphocytes		42 %			47,8 %		21,6 %	
Polynucléaires		51 %			45,6 %		66,6 %	
Neutrophiles		1 %			0,7 %		0,9 %	
Moyens Mononucléaires		4 %			3 %		5,7 %	
Grands Mononucléaires		2 %			1,6 %		3,9 %	
Formes de transition		—			0,9 %		1,3 %	
Moyens surchargés		—			—		—	
Grands surchargés		—			—		—	
F. de tr. surchargées		—			—		—	
Total de Monocytes		**6 %**			**5,5 %**		**10,9 %**	

EXPÉRIENCE

(suite)

1er nov. à 10 h. 18 h. apr.	3 nov. à 11 h.	3 nov. à 11 h.	5 nov. à 17 h.	5 nov. à 17 h.	11 nov. à 9 h.	11 nov. à 11 h.	11 nov. à 21 h. 10 h. apr.	12 nov. à 12 h.	12 nov. à 15 h.
—	—		—		—		—	—	
—	—		—		—		—	—	
340	230	16 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	440	19 ccm³ Saccharate de fer 33 1/3 %	290	5 ccm³ de carmin à 2 %, gélatinée a 3 %.	360	350	Mort naturelle,
32,9 %	36,5 %		19,6 %		28,4 %		7,3 %	28,4 %	
40,9 %	43,4 %		66,1 %		60,4 %		84,4 %	66 %	
3,9 %	1,7 %		0,3 %		—		0,5 %	0,6 %	
10,8 %	11,7 %		7,9 %		7,8 %		4,5 %	2 %	
9,1 %	3,4 %		4 %		2,7 %		2 %	0,6 %	
2,4 %	3 %		2,2 %		1,4 %		0,9 %	2,2 %	
—	—		—		—		**0,27** %	—	
—	—		—		—		**0,27** %	—	
—	—		—		—		—	**0,2** %	
22,3 %	**18,1** %		**14,1** %		**11,9** %		**7,8** %	**5** %	

Lapin 39

AUTOPSIE

A l'examen macroscopique, le foie, la rate et la moelle sont bruns foncé de la couleur du Saccharate de fer. Le poumon est légèrement grisaille.

L'examen microscopique n'a pu être effectué.

Lapin 39

INTERPRÉTATION

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRES.

1° Après la premiere injection on constate l'irruption comme dans les cas précédents, de monocytes basophiles, types de Türck et de monocytes à noyau tourmenté.

2° Le taux des monocytes est toujours sujet à des sautes brusques et l'on assiste parfois à de véritables décharges monocytaires survenant quelque temps après les injections. Ainsi les monocytes atteignent 19,5 % dans un cas, et 22,3 % dans un autre, respectivement 3 jours et 18 heures après l'injection.

3° Malgré la très quantité de saccharate de fer employée (109 ccm³), la présence de monocytes surchargés dans le sang ne s'affirme que très tardivement, un mois et demi après le début de l'expérience, presque in extrémis. Et encore faut-il souligner que ce passage est juste consécutif à une injection de carmin. Ce dernier en se fixant sur le T. R. E. aurait-il provoqué une desquamation de quelques cellules endothéliales déjà bourrées de Saccharate de Fer ?

2° AUTOPSIE.

D'après l'aspect macroscopique, il faut admettre que le saccharate de fer s'était fixé au niveau du foie et de la rate et accessoirement de la moelle et du poumon. En nous basant sur les cas où l'analyse microscopique a pû être faite, nous admettrons qu'il s'est même arrêté au niveau du tissu réticulo-endothélial de ces organes, et que c'est de ce tissu que dérivent les cellules surchargées trouvées dans le sang périphérique.

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

La première injection a provoqué une leucopénie marquée durant quelques heures, suivie par la suite d'une forte leucocytose, qui s'est retrouvée après toutes les injections.

Ces dernières ont également toujours amené une polynucléose transitoire consécutive.

VII° — SEPTIÈME EXPÉRIENCE

Lapin 41 (Saccharate de Fer)

Date	28 sept.	29 sept.	29 sept. à 12 h. 2 h. après	29 sept. à 16 h. 4 h. après	1er oct. 2 j. après	7 oct. [3]
Leucocytes.....	8.900 9.300	Injection de 2 ccm³ de Saccharate de fer 33 1/3 %	11.900 12.800	9.600 8.700	8.500 8.800	7.300 7.200
Hématies	5.380.000 5.350.000		5.080.000 5.180.000	5.180.000 5.120.000	5.880.000 —	5.620.000 —
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	500		400	550	500	310
Lymphocytes ..	68 %		29,5 %	19,6 %	29,6 %	27,8 %
Polynucléaires ..	24 %		67 %	71,6 %	53 %	50,5 %
Neutrophiles ..	2,4 %		1 %	0,2 %	1,6 %	0,5 %
Moyens mononucléaires	4,2 %		1,8 %	6 %	7,6 %	12,7 %
Grands mononucléaires.....	0,2 %		0,8 %	2 %	7 %	5,5 %
Formes de transition	0,4 %		—	0,8 %	1 %	2,9 %
Total des Monocytes.....	**4,8 %**		**2,6 % (1)**	**8,8 % (2)**	**15,6 %**	**21,4 %**

Observations.

[1] Apparition de formes basophiles d'un beau bleu horizon que l'on retrouve dans les étalements suivants.

[2] Ces formes de Türck atteignent la proportion de 4,8 % et dans le frottis suivant de 4,4 %.

[3] Deux tentatives d'injection ayant échoué, le liquide sclérose les veines auriculaires et l'on ne peut plus se servir de l'animal.

INTERPRÉTATION DE L'EXPÉRIENCE

Lapin 41.

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

Bien que cette expérience soit de durée très courte, on a pu constater d'une part une apparition rapide de cellules basophiles à type de Türck ; d'autre part des variations importantes du taux des monocytes qui partant de 4,8 % a atteint 15,6 % et même 8 jours après, 21,4 %... Il faut donc conclure que notre injection malgré sa faiblesse (2^{ccm}), a fortement irrité les centres générateurs des monocytes.

2° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

L'injection amène des variations leucocytaires.

1° une légère leucocytose.

2° une polynucléose importante atteignant, 4 heures après l'injection, 71,8 %, alors que les lymphocytes baissent jusqu'à 19 % ; puis peu à peu l'équilibre normal, troublé pourtant par les avalanches monocytaires, tend à se reproduire.

VIII° — HUITIÈME

LAPIN 42 (Saccharate

Date	29 sept.	30 sept. à 10 h.	30 sept. à 12 h. 2 h. après
Leucocytes	7.700 7.300	Injection de 5 ccm³ de Saccharate de fer à 33 1/3 %	10.100
Hématies	5.610.000 5.300.000		5.540.000 5.450.000
Nombre de Leucocytes sur lequel a porté l'évaluation de la formule	500		510
Lymphocytes	68,4 %		51,6 %
Polynucléaires	23,6 %		45 %
Neutrophiles	3 %		0,4 %
Moyens Mononucléaires	3,4 %		2,4 %
Grands Mononucléaires	1 %		1 %
Formes de transition	0,6 %		0,1 %
Total des monocytes	5 %(1)		3,6 %

Observations.

[1] Présence de cellules de Türck ainsi que dans les frottis suivants.
[2] Présence d'hématies nucléées.

EXPÉRIENCE

de Fer et Carmin.)

30 sept. à 15 h. 5 h. apr.	30 sept. à 18 h. 8 h. apr.	1er oct. à 10 h. 24 h. apr.	2 oct. à 10 h. 48 h. apr.[2]	3 oct. à 16 h. 3 j. apr.[3]	24 oct.[3]
12.800	20.800	20.900	21.400	17.200	
12.900	19.300	19.700	21.400	17.600	Mort subite[4]
5.800.000	5.740.000	5.250.000	5.260.000	5.400.000	15 ccm³ Carmin microcolor Krall
500	800	1.000	600	700	
40 %	19,4 %	60,4 %	57 %	75,8 %	
53,2 %	77,1 %	34 %	33,6 %	19,1 %	
1 %	0,2 %	0,6 %	0,7 %	1 %	
3,5 %	1,4 %	3,1 %	4,5 %	2,4 %	
1,7 %	1,6 %	1,7 %	3,3 %	1,3 %	
0,5 %	0,4 %	0,2 %	1 %	0,3 %	
5,7 %	3,4 %	5 %	8,8 %	4 %	

Observations.

[3] Apparition d'un eczéma xylolique ; légère suppuration à l'oreille. Mise au repos.

[4] De suite après l'injection, l'animal présente un choc caractérisé par des tremblements généralisés et des secousses cloniques qui se terminent rapidement par la mort.

LAPIN 42.

AUTOPSIE

1° *Examen macroscopique.* — Il ne décèle que des lésions d'apoplexie au niveau des poumons.

2° *Examen microscopique.*

Poumon. — Les cellules endothéliales et différentes cellules réticulaires sont chargées de gros grains de carmin irrégulièrement disposés. Quelques cellules se sont détachées des parois et quelques-unes contenant quelques petits grains de carmin, se trouvent dans la cavité libre. Par endroits l'endothélium est tuméfié.

Les vaisseaux sont dilatés. Ils contiennent encore beaucoup de carmin et quelques rares polynucléaires.

Foie. — Du carmin dans quelques rares cellules de Kuppfer, mais une masse beaucoup plus compacte se trouve à l'interieur des vaisseaux. Ces derniers ne possèdent que de très rares monocytes carminés.

Rate. — Remplie de pigment ferrique qui a provoqué le passage de macrophages dans les sinus.

Moelle. — Sans particularité spéciale.

Ganglion. — Sans particularité spéciale.

LAPIN 42.

INTERPRÉTATION.

1° DU POINT DE VUE MONOCYTAIRE.

1° Après l'injection des 5 ccm³ de saccharate de fer, on constate des cellules de Türck dans les frottis.

2° Ici les variations monocytaires sont faibles et l'on n'assiste pas à des décharges de monocytes ; sans

doute l'expérience a été de trop courte durée. C'est aussi la raison pour laquelle on ne constate pas de monocyte surchargés.

2° AUTOPSIE.

Le pigement ferrique provenant de l'injection de saccharate de fer remplit la rate et a provoqué le passage de nombreux macrophages dans les sinus. Une avalanche monocytaire était sans doute en formation au moment de la mort de l'animal. L'endothélium est tuméfié, il est en voie de réaction : le processus de la naissance des monocytes, s'ébauche.

Malgré la mort très rapide par choc après l'injection de carmin, ou constate que déjà des cellules endothéliales et quelques cellules réticulaires se sont emparées du carmin, le bloquage du T. R.E. commence donc de suite après les injections, mettant en évidence la circulation endothélio-réticulaire (voir notre quatrième lapin 46, interprétation).

3° CONCLUSIONS ACCESSOIRES.

1° Forte leucocytose après l'injection (21.400).

2° Polynucléose montant 8 heures après à 77 % tandis que les lymphocytes s'abaissent à 19,4 %. Puis renversement du phénomène et à partir du troisème jour, le lapin retrouve son équilibre leucocytaire antérieur.

FIGURE I.

Lapin 44.

a) Monocyte, type de l'ancien grand mononucléaire surchargé d'encre de Chine.
b) Monocyte, type de l'ancienne forme de transition également surchargé.
c) Monocyte, type de l'ancien moyen mononucléaire surchargé d'une grosse granulation unique.
d) Polynucléaire éosinophile banal.

FIGURE II.

1° *Lapin* 43.

a) Monocyte du type moyen mononucléaire.
b) Monocyte surchargé d'encre de Chine, forme intermédiaire entre le moyen et le grand mononucléaire.
c) Même forme que la précédente, mais tendant vers la forme de transition et quatre grains azurophiles dans le protoplasma.

2° *Lapin* 45.

d) Monocyte, type grand mononucléaire, surchargé de bleu de Prusse.
e) Polynucléaire, type neutrophile.

FIGURE III.

Lapin 46.

a) Monocyte, type moyen mononucléaire, surchargé de granulations de carmin.
b) Monocyte, également carminé avec un protoplasma encore pédiculisé.
c) Lymphocyte. (Le noyau est rarement aussi peu condensé.)
d) Monocyte, type grand mononucléaire, fortement carminé.

FIGURE IV.

Lapin 44. — *Sinus de la rate.*

a) Cellule de type monocytaire, libre dans le sinus, surchargée d'encre de Chine.

b) Cellule de type monocytaire, surchargée d'encre de Chine, encore reliée à la paroi par un mince pédicule protoplasmique.
c) Deux leucocytes du sang circulant, à droite un polynucléaire, à gauche un lymphocyte.
d) Cellule endothéliale, en voie de détachement.
e) Cellule endothéliale tuméfiée ; un peu d'encre de Chine à sa droite.
f) Cellule endothéliale bourgeonnante.
g) Quelques hématies.
Noter dans la partie supérieure droite du champ, le réticulum bourré d'Encre de Chine.

FIGURE V.

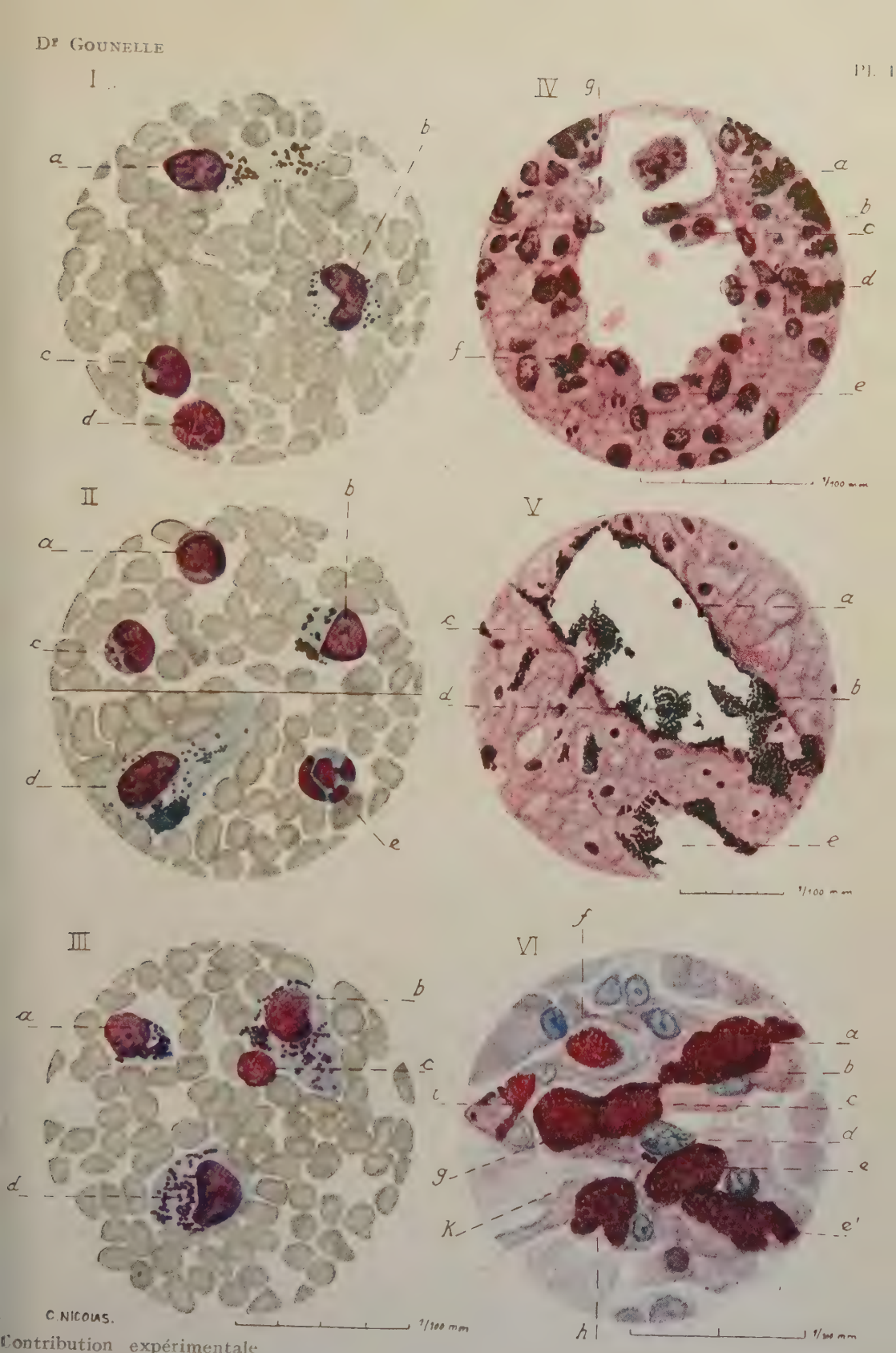
Lapin 43. — *Capillaire de la moëlle.*

Le réticulum étant peu marqué, l'encre de Chine est obligée de bourrer l'endothélium hypertrophié.
a) Représente un polynucléaire.
b) Cellule endothéliale surchargée et pédiculisée.
c) *d*), Cellules endothéliales, tuméfiées, proéminant dans la lumière en voie de détachement.
e) Lumière du sinus inférieur dont les cellules bordantes surchargées bourgeonnent.

FIGURE VI.

Lapin. 46. — *Rate.*

a), *b*), *c*), *d*), *e*) Travées ininterrompues de cellules réticulaires arrivant jusqu'au sinus, en *b* on distingue nettement un des prolongements reliant ces cellules, toutes carminées fortement.
f), *g*), *h*) Cellules endothéliales carminées en relation avec les précédentes, la celllule *h* est presque libre dans le sinus.
i) Cellule libre carminée d'aspect monocytaire.
k) Lumière du sinus.



C. Nicolas.

Contribution expérimentale
à l'Histogénèse du Monocyte

Chapitre VII.

CONCLUSION GÉNÉRALE. [1]

Nous avons introduit divers colorants dans l'organisme. Il se sont fixés au niveau du tissu réticulo-endothélial, réalisant ce que l'on a appelé, improprement pour nous, un bloquage. — Quels phénomènes avons-nous constatés?

1° Le taux des monocytes dans le sang périphérique a très fréquemment dépassé 20 % et est monté jusqu'à 34 %. Contrairement à notre attente, ce pourcentage n'est pas resté constant, et il a subi de grosses variations. Aux taux élevés nous avons proposé de donner le nom de « décharges ou d'avalanches monocytaires » et nous avons essayé d'en fournir une explication en les attribuant aux contractions spléniques (voir 4e expérience, interprétation).

Ces augmentations du nombre des monocytes coïncident avec l'irritation causée, au niveau du tissu réticulo-endothélial par les injections.

2° Nous avons obtenu dans le sang périphérique des monocytes chargés de particules colorantes. Ils ont été

[1] Cette conclusion découle des interprétations des expériences, auxquelles il sera très utile de se reporter avant de lire ce chapitre.

des trois ordres, nous avons trouvé des grands et moyens mononucléaires ainsi que des formes de transition surchargés. Ce fait confirme notre point de vue qui fait entrer grand et moyen mononucléaire, et forme de transition dans le même cadre monocytaire.

Par ailleurs l'aspect de ces monocytes surchargés est absolument identique à celui des monocytes non colorés. Leurs variations restent toujours parallèles ; les plus forts pourcentages de monocytes surchargés correspondent à des avalanches monocytaires. Contrairement à l'opinion de Kiyono, il n'existe donc pas deux variétés distinctes de monocytes.

Enfin aux cellules réticulo-endothéliales qui fixent électivement les colorants, comparons les monocytes qui jouissent d'une propriété semblable. Il y a entre eux une fonction commune et ce fait peut constituer une présomption en faveur d'une parenté étroite les reliant (voir iuterprétation des six premières expériences).

3° Au niveau de tous les organes, l'examen microscopique a révélé une prolifération réticulo-endothéliale. Nous avons pu déceler plus spécialement dans la rate, puis la moelle et le poumon, une importante desquamation endothéliale. Ces cellules se tuméfient, se pédiculisent et tombent dans la lumière des capillaires. A ce moment elles ont l'aspect monocytaire. De même qu'il existe des monocytes et des cellules endothéliales surchargés et non, ces cellules libérées peuvent être colorées ou non.

Nous n'avons pas vu la transformation de cellules réticulaires en monocytes. Nous ne pouvons nous pro-

noncer sur ce point, mais en ce qui concerne les cellules endothéliales qui sont en rapport très étroit avec les précédentes, le mécanisme nous a paru d'une netteté extrême (se reporter aux interprétations des 1re, 2e, 4e etc. expériences).

4° Au cours de nos recherches microscopiques, nous avons trouvé des granulations de colorant injecté, dans certaines cellules du revêtement alvéolaire du poumon. Cela semble confirmer l'opinion de Policard sur la physiologie de ces cellules (voir interprétation 2e expérience).

5° Nous avons tenté enfin, de donner une explication générale des phénomènes qui se produisent après les injections. Nous avons envisagé, nous basant sur des caractéristiques histologiques, une circulation à double sens, endothélio-réticulaire. Nous avons essayé d'en décrire quelques modalités (voir interprétation 4e expérience).

En résumé, d'après ces expériences, nous considérons l'origine du monocyte à partir des cellules endothéliales du tissu réticulo-endothélial comme indiscutable.

Vu : Vu :

Le Président de la thèse *Le Doyen de la Faculté*

Pr. MERKLEN. G. WEISS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg
Président du Conseil de l'Université

Chr. PFISTER.

BIBLIOGRAHIE.

Cette bibliographie concerne uniquement le sujet de notre travail.

Ajoutons, pour faciliter les recherches, que d'excellentes bibliographies sur le tissu réticulo-endothélial se trouvent à la fin des ouvrages n° 54 et 75 de notre liste. La bibliographie des monocytes est plus particulièrement indiquée dans les travaux n°° 7, 32 et 46.

1. Aschoff, L. : Beitrag zur Lehre von den Macrophagen. (Verhandlung. d. deutsch. pathol. gen. Gesellsch. T. 16, 1913.)

2. Aschoff, L. : Das réticulo-endothélial system. (Ergebnisse d. inn. Medizin und Kinderheilk. T. 26, 1924.)

3. Becard, Auguste : Le Sang. Gaston Doin, Paris, 1927.

4. Benjamin : Die grosse Mononucleare. (Fol. haematol. T. 7, 1909.)

5. Betances, L.-M. : Contribution nouvelle à l'étude de la granulation dite azurophile. (Archives des maladies du cœur. 1920, p. 66.)

6. Bittorf : Endothelia im strömenden Blute. (Deutsch. Archiv f. klin. Med. Band 133.)

7. Boltz : Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses. Thèse de Strasbourg, 1927.

8. Carrel : Voir chez Fauré Frémiet et notes à la Soc. de Biol. 1924 à 1926.

9. Chosrojeff : Beitr. zur morphol. des norm. u. path. Blutes. Thèse de Munich, 1910.

10. Clerc, A. : Pathologie du Globule Blanc dans Nouveau Traité de Médecine, Roger, Widal, Teissier. T. 9, chez Masson, 1927.

11. Coit : Le grand mononucléaire du sang. Thèse de Lyon, 1910, 1911.

12. Cunningham, R. S. : The physiology of the endothelial celle especially the permeability under normal and pathological conditions. (Amer. Rev. Tub., 1924, 9, 491.)

13. Cunningham, R. S., Sabin, F. R. and Doan C. A. : The development of leucocytes, lymphocytes and monocytes from a specific stamzell in adult tissnes. (Contrib. to. Embriol. nº 84. Carnegie Inst. of Washington, 1925, 16, 229.)

14. Doan, C. C. and Sabin F. R., : Normal and pathol. fragmentation of red blood-cells ; the phagocytisis of these fragments by desquamated endothelial cells of the blood stream the correlation of the peroxydase reaction with phagocytosis in mononuclear cells. (Jour. Exper. Med. 1926, 53, 83.)

15. Doan, C. A., Cunningham, R. S. and Sabin, F. R. : Experimental studies of the origin and maturation of avian and mammalian red blood-cell. (Cont. to Embryol. nº 83, Carnegie Inst. of Washington, 1925, 16, 165.)

16. Dominici : Etudes sur le tissu conjonctif et l'hématopoièse. Publication posthume in archives d'anatomie microscopique (1920-21).

17. Downey, H. : The structure and origin of the lymph. nodes and their relation to endothelium and reticulum. (Haematologica, 1922, 3, 431.)

18. Elek, L. : Experimentelle Untersuchungen über das reticulo-endotheliale System. (Klik. Wochenschr., 1924, 3, 143.)

19. Ferrata, A.: Über die weissen einkornigen Blutkörperchen. (Analyse in Fol. Haematol., 1903.)

20. Ferrata, A.: Über die Klassifizierung der Leukocyten des Blutes. (Fol. haemat. T. 5, 1908.)

21. Ferrata, A. et Negreiros-Rinaldi: Emoistioblasti e monociti nella milza malarica. (Haemat. T. 1, 1920.)

22. Foot, N.-C.: The endotheliale phagocyte. (A critical review Anat. Rec. 1925, 30, 15.)

23. Frehse: Beobacht. über Monocytes. (Fol. haemat. Archiv. 1922.)

24. Goldschmid et isaac: Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoietischen Apparates. (Deutsch. Arch. f. klin. Med. T. 138, 1922, p. 291.)

25. Hess, Fr.-O.: Zur Herkunft der in strömendem Blut bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien. (Deutsches Arch. f. klin. Med. T. 138.)

26. Hoff, F.: Zur Monocytenfrage. (Soc. médicale de Kiel, 29 juillet 1926, in Münch. med. Wochenschr., n° 40, 1926, p. 1682.)

27. Haller: Studien über die Stellung der Monocyten im System der Blutzellen. (Fol. haematol. 1923, t. 29, p. 84.)

28. Hynek, K.: Zur Monocytenfrage. (Fol. haematol. T. 13, 1912).

29. Jagic V.: Granulation d. weiss. Blutkörperchen. (Berl. klin. Wochenschr. T. 26, 1909.)

30. Jagic, V.: Über die Monocyten. (Wien. klin. Wochenschr., 1927.)

31. Jaulmes, Charles: La cellule pulmonaire, son histophysiologie normale et pathologique. (Thèse de Lyon, 1924.

32. Jolly, J.: Traité technique d'Hématologie. (Paris, Maloine et Fils, 1 et 2, 1923.)

33. Joseph, H.: Hochgradige retikuloendotheliale Monoziten bei Endocarditis maligna. (Deutsche med. Wochenschr., 1925, t. 51, p. 863.)

34. Katsunuma, S.: Zur Frage der Blockade des Reticuloendothelialen Apparates. (Klin. Wochenschr. 1924, p. 1175.)

35. Kiyono, K.: Zur Frage der histiozytären Blutzellen. (Fol. haematol. 1924. T. 18, p. 49.)

36. Kiyono, K. et Nakanoin: Weitere Untersuchungen über die histiocytären Zellen. (Mitteilungen der Univ. Kiosto, 1919.)

37. Kohn, F.: Über monocytäre Reaktion. (Wien. Arch. f. klin. Med., 1924, t. 7.)

38. Krumbhaar, E.-B.: The so called reticulo-endothelial system. (Internat. Clinics, 1925, 345, t. 2, p. 280.)

39. Lion, G. et Pernet, J.: De la leucémie à mononucléaires clairs. (Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, p. 219-245, 20 avril 1927.)

40. Lewis, M.-R. and Lewis, W.-N.: The transformation of white blood cells in to clasmocytes (macrophages), epithelioid cells, and giant cells. (Journ. Amer. Med. Assoc., 1925, t. 84, p. 798.)

41. Mac Junkin, F.-A.: Identification of three types of mononuclear phagocytes in péripheral blood. (Arch. int. Méd., 1925, t. 36, p. 799.)

42. Maximoff, M.: Les relations des cellules sanguines avec le tissu conjonctif et avec l'endothelium. (Annales d'Anatomie Pathologique, t. 6, juillet 1927.)

43. Merklen, Pr. et Wolf, M.: Participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. (XIXe Congrès de Médecine, Paris, octobre 1927.)

44. Merklen, Pr.: Le Sang. (Strasbourg Médical, 1925.)

45. Merklen, Pr. et Wolf, M. : Monocytes, monocytoses ; leucémies à monocytes, trialisme leucocytaire. (Presse Médicale, février 1927.)

46. Merklen, Pr. et Wolf, M. : Revue critique, le monocyte : cytologie et histogénèse du mononucléaire granuleux des tissus et du sang. (Annales d'Anatomie Pathologique et d'Anatomie normale médico-chirurgicale, t. 4, nº 6, juin 1927.)

47. Michaelis et Wolff : Über Granula in Lymphocyten. (Virch. Arch. f. pathol. Anat., t. 167, 1902.)

48. Mori et Sakaï : Studien über den Thrombus mit Vitalfärbung, etc., 1922. D'après Aschoff.

49. Myriam Simpson : « The experimental production of makrophages in the circulating blood. » (Journ. of med. research., t. 43, 1922.)

50. Naegeli : Traité d'Hématologie. 1908, 1912, 1919, 1924.

51. Netousek : Endothelien im strömenden Blute. (Fol. Haemat., t. 17, 1914.)

52. Netousek : Über Endothelzellen u. ihre Beziehungen zu den Monocyten. (Fol. Haemat., t. 19, 1914.)

53. Nissen, R. : Der Einfluss kolloidal gelöster Metalle auf die blutbereitenden Organe mit besonderer Berücksichtigung des reticulo-endothelialen Systems. (Klin. Wochenschr., 1922, p. 1986.)

54. Oberling, Ch. : Le système réticulo-endothélial. (Annales d'An. Path., t. 1, p. 87, 1924.)

55. Oerskov : Observations sur la propriété phagocytaire des endotheliums capillaires.

56. Olle Ottander : Grosse Endotheliose sanguine au cours d'une endocardite lente (Acta Medica scandinavica, vol. 63, fasc. 4, pp. 336-355, 1926.)

57. Pappenheim, H. : Die ärztliche Bewertung der verschiedenen Leukocytentypen, etc. (Ergebn. d. Wissenschaftl. Med., t. 1, 1910.)

58. Patella : Der endotheliale Ursprung der Mononuclearen des Blutes. (Fol. haemat., t. 7, 1909.)

59. Patella : Genèse endotheliale des leucocytes mononucléaires du sang. (Sienne, 1910.)

60. Patella : Nouveaux arguments de la genèse endothéliale des mononucléaires. (Sienne, 1911.)

61. Pautrier, L.-M. et Lévy, G. : Contribution à l'étude de l'histophysiologie cutanée. Les échanges dermo-épidermiques et le réseau tropho-mélanique. (Annales des Dermatologie et de Syphiligraphie, 6e série, t. 5, nº 12, 1924.)

62. Prenant, Bouin et Maillard : Cytologie générale et spéciale.

63. Policard : Précis d'Histologie Physiologique. (Paris, 1922.)

64. Rieux, J. : Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. (Fol. hæmatol., 1910, t. 10.)

65. Rieux, J. : L'hématopoièse d'après les données nouvelles. (Fol. hæmatol., 1910, t. 10.)

66. Rieux, J. : Hématologie clinique. (Gaston Doin, Paris, 1911 et 1924.)

67. Sabin, F.-R. : « Studies on blood. The vitally stainalle granules as a specific criterion for erythroblasts and the differenciation of the three strains of the white bloodcells as seen in the living chick's yolk-sae. » (John Hosp. Bull., 1921, 32, 314.)

68. Sabin, F.-R. and Doan, C.-A. : « The presence of desquamated endothelial cells, the so-called clasmatocytes, in normal mammalian blood. » (Journ. Exper. Med., 1926, 43, 823.)

69. Schilling, V. : Zur Morphologie u. Pathologie der Kupfferschen Sternzellen, etc. (Virch. Arch. f. Pathol. Anat., 1908, t. 196.)

70. SCHILLING, V.: Blutbild. Jena 1912 à 1924. (1re à 4e édition.)

71. SCHILLING, V.: Über hochgradige Monocytose bei Endocarditis lenta. (Zeitschrift für klin. Med., vol. 88.)

72. SCHILLING, V. und BAUSI: Das Verhalten der Exsudatmonocyten z. Oxydasereaktion, etc. (Zeitschr. f. klin. Med., t. 99.)

73. SCHITTENHELM, W.: Die Krankheiten u. der blutbildenden Organe. (Berlin, 1925, t. 2.)

74. SCHITTENHELM, W. u. EHRARDT, W.: Unterneh. über d. Beziehungen des R. F. Systems zu den grossen Monocyten des Blutes mit Hilfe d. Vitalfärbung. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1912, t. 46, f. 3-4.)

75. SPACK, Adolf: Considérations sur le système réticuloendothélial. (Thèse de Strasbourg, 1926.)

76. WEIL, P.-Emile et BLOCH, Marcel: Maladies du sang et des organes hématopoiétiques, t. 4 du précis de Pathologie médicale de F. Bezançon, Labbé, Bernard et Sicard. (Masson, Paris, 1922.)

77. WOLLENBERG, H.-W.: Beitr. z. Monocytenfrage. (Zeitschr. f. klin. Med., 1922, t. 95.)

78. WOLLENBERG, H-W.: Die histor. Entwicklung der Monocytenfrage. (Ergebn. inn. Mediz. u. Kinderheilklin., 1925, t. 28.)

1927 - Strasbourg
Imprimerie des Éditions Universitaires de Strasbourg